

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. J. Gerlach

ÜBER DIE VERWENDBARKEIT DES "ZELLENFANGVERFAHRENS"
IN DER UROLOGISCHEN URINDIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

vorgelegt von

Richard Ba r a b a s c h
aus Ettlingen

Würzburg 1967

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. J. G e r l a c h

ÜBER DIE VERWENDBARKEIT DES "ZELLENFANGVERFAHRENS"
IN DER UROLOGISCHEN URINDIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard B a r a b a s c h
aus Ettlingen

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. G. Simon

Korreferent: Professor Dr. med. J. Gerlach

Tag der Promotion: 15. 2. 68

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0147

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methode (Zellenfangverfahren) und Untersuchungsmaterial	6
Modifikation der Methode für die Untersuchung von Urin	11
Untersuchungsergebnisse mit der für den Urin modi- fizierten Methode	27
Diskussion	36
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	I - XIII

EINLEITUNG

Verfolgt man die methodische Weiterentwicklung und diagnostische Ausweitung, die das Urinsediment in den letzten Jahrzehnten erfahren hat, so sind zwei Entwicklungswege festzustellen.

Der eine zeichnet sich durch die Bemühungen um die Verbesserung des diagnostischen Aussagewertes aus, der andere - indem er Kritik an der Methode übt - führt zu neuen methodischen Voraussetzungen.

Mit Zunahme der Bedeutung, die die Cytologie im letzten Jahrzehnt gewonnen hat, gelang es auch, Anerkennung für den cytologischen Befund des Urinsedimentes zu erringen (KOSS, HANSCHKE, LIPPSCHÜTZ). Die Bemühungen um eine exakte Zelldifferenzierung im Harn darf man heute als erfolgreich ansehen. Die Anfänge liegen allerdings schon weit zurück.

Bereits 1892 veröffentlichte FERGUSON eine Arbeit, in der er die große Bedeutung der mikroskopischen Untersuchung des Urinsedimentes für die Diagnostik von Blasentumoren hervorhebt; indes hatte bereits 1884 SANDERS bei der mikroskopischen Betrachtung von Harnsedimenten Zellen und Zellverbände gefunden, welche ihm "sehr geschwulstverdächtig" vorkamen. Trotzdem fanden die Mitteilungen beider Autoren wenig Widerhall. Spätere Arbeiten berichten zwar hie und da über auffällige cytologische Befunde an Harnsedimenten (ZEMANSKY, MULHOLLAND), es gelang jedoch erst 1945 PAPANICOLAOU und MARSHALL eine Entwicklung einzuleiten, der man selbst heute noch zunehmend Bedeutung beimißt (BUNGE, KRAUSHAAR, DAUT, Mc DONALD, HANSCHKE, MARSHALL, SCHMIDLAPP). Die Möglichkeit, Ge-

schwülste des Urogenitaltraktes aus dem Urin bzw. Urin-sediment zu diagnostizieren, nimmt seither im einschlägigen Schrifttum einen breiten Raum ein.

Eng verknüpft mit den Fortschritten der Cytologie ist die Weiterentwicklung und Verbesserung von Färbeverfahren für das Sediment. 1918 gab QUENSEL eine Übersichts-Färbung an, wohingegen die von BEHRE und MUELBERG beschriebene selektiv für Zylinder gedacht war; dasselbe Ziel hatte die Methode von SEIDERHELM. Auch die Alizarinfärbung von FRIEDLÄNDER hat damals Eingang in die Urologie gefunden. Neben mehr oder weniger abgewandelten Verfahren aus der Histologie (GÜTTER, HASCHKE) kommen heute wieder die altbewährten Färbemethoden, wie beispielsweise die Methylenblaufärbung und die panoptische Färbung nach PAPPENHEIM zur Anwendung (siehe hierzu bes. LIPPSCHÜTZ, ZIMMER). Nicht routinemäßig angewendet werden die Akridin-Orange-Färbung mit anschließender Fluoreszenzmikroskopie (ARMSTRONG, BERTALANFFY, HANSCHKE), oder die Osmiumtetroxid-fixierung des Harnsedimentes (HANSCHKE, THREADGOLD), sowie die Peroxidasefärbung (KAYE).

Man suchte aber nicht nur Färbungen und die verbesserte Auswertung cytologischer Befunde, sondern widmete sich auch der exakteren Differenzierung der Formbestandteile des Sedimentes. Dabei suchte man nach Beziehungen zwischen bestimmten Erkrankungen des Urogenitalsystems und einem bestimmten zugehörigen Spektrum an Formbestandteilen des Sedimentes. Hierzu erschien schon 1893 eine Arbeit von SENATOR, die über Untersuchungen am Harnsediment bei Nephritis berichtete. Eine zusammenfassende Arbeit über die Zylindrurie erschien 1957 von SCHREINER. Einen weiteren

Impuls erhielten die Bemühungen um die Differentialdiagnose der Formbestandteile durch STERNHEIMER und MALBIN. Diese Autoren glaubten eine Beziehung gefunden zu haben zwischen dem Vorkommen gewisser Leukocyten mit Braun'scher Molekularbewegung sowie anderen Zytoplasmaveränderungen und dem Bestehen einer Pyelonephritis. Da die zur Darstellung der Zellen nötige Färbung aber recht umständlich ist, hat sie kaum Eingang in die Routineuntersuchungen gefunden (KUSCHKE). WILDBOLZ vertritt die Auffassung, daß man neben der Differenzierung der Formelemente, insbesondere der Beziehung zwischen bestimmten urologischen Erkrankungen und dem B a k t e r i e n g e h a l t des Harnsedimentes besondere Beachtung schenken soll. Die klinisch wichtigsten von ihnen kann man ja mit relativ einfachen Färbeverfahren unterscheiden (Gram, Methylenblau).

Die Kritik an der Methode führte wieder zur Ausweitung des Nativurins, in welchem ja die zellulären Bestandteile noch ungeschädigt vorhanden sind. Außerdem wurde der quantitativen Bestimmung von Leukocyten- und Bakterienbefunden größere Bedeutung zuerkannt, so daß sie sich Methoden entwickeln konnten.

1893 bereits - was erstaunen dürfte - veröffentlichte POSNER und HOTTINGER und 1910 auch KANTOWSKY die Forderungen, Nativurin zur Untersuchung zu verwenden.

1926 teilte ADDIS überraschende Ergebnisse mit über die Anzahl Zellen, die innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden werden. Seine Methode konnte jedoch in Europa nicht Fuß fassen. Auch Variationen des Prinzips, wie sie von HAMBURGER, MATHE, DE VERDIZIR, LITTLE, ROFE sowie KERP und Mitarbeitern angegeben wurden, könne lediglich wissenschaftliches Interesse für sich beanspruchen. Erst STANSFELD

und WEBB gaben eine Methode an, die als das derzeit einfachste Verfahren der quantitativen Zellbestimmung auch in Deutschland Verwendung findet (LINNEWEH). Sie bedient sich einer Zählkammer nach Fuchs-Rosenthal oder nach Neubauer. Neben der zahlenmäßigen Erfassung der Leukocyten nimmt die der Bakterien einen zunehmend breiteren Raum ein.

Die quantitative Bakterienauszählung wird gegenwärtig am einfachsten mit Hilfe der Plattenaufgussmethode nach SANFORD und Mitarbeitern oder der Tetrazolprobe nach BRÜCKEL durchgeführt.

Der Natur der Fachdisziplinen und der dort am häufigsten diagnostizierten Krankheitsbilder entsprechend, zeigen Pädiater und Internisten größeres Interesse an zuverlässigen und realen quantitativen Angaben über ein Sediment, bzw. den Nativurin (BEESON, HOUGHTON, LINNEWEH, MUERKE, KASS und andere); die Urologen dagegen fragen eingehender nach dem qualitativen Befund des Urins, insbesondere bei Tumorverdacht (BUCHBERGER, BAUCHWITZ, FEENEY, MULLENIX, MARTIN, DIMETTE, SPOAT und KLIMT, HAZARD, Mc CORMACK, HANSCHKE, POWDER, SOLOMON et al, SUPPAN und andere). Beide Richtungen sind sich darin einig, daß zur Untersuchung ausschließlich der frisch gelassene oder gewonnene Urin verwandt werden darf.

Nach den obigen Erörterungen über den derzeitigen Stand der Urindiagnostik wären an ein neues Verfahren, das Aussicht auf eine Weiterentwicklung bietet, etwa folgende Forderungen zu stellen:

- a) Das Verfahren müßte ohne großen apparativen Aufwand rasch und einfach durchführbar sein,
- b) es sollen die Formelemente der Probe ungeschädigt und vollzählig erfaßt werden, und
- c) das Urinzellbild soll hinsichtlich der Zelldarstellung optimal sein.

Das 1963 von SIMON und SCHRÖER angegebene Z e l l e n f a n g v e r f a h r e n erhebt den Anspruch, diese drei Punkte in sich zu vereinen. Die vorliegende Arbeit verfolgt daher den Zweck, die Anwendbarkeit der Zellenfangmethode in der allgemeinen und speziellen Urindiagnostik zu prüfen und Hinweise auf ihre Brauchbarkeit und Verwendbarkeit anhand von einigen Beispielen zu geben.

METHODE (ZELLENFANGVERFAHREN) UND
UNTERSUCHUNGSMATERIAL

In der Liquorzytologie galt lange Zeit die von ALZHEIMER modifizierte Zellsedimentierung als das Verfahren der Wahl. Das 1954 von SAYK angegebene Verfahren bedeutete einen großen Fortschritt in der Liquorzytologie, da es gelang, die Zellen ungeschädigt darzustellen. Es hat jedoch den Nachteil der unvollständigen Erfassung der im Liquor enthaltenen Zellen. Neuere Filtrationsverfahren stecken noch in der methodischen Entwicklung. Den Autoren des Zellenfangverfahrens erschien es daher nicht aussichtsreich, auf den bisher beschrittenen Wegen durch Modifikation zu einem neuen Verfahren zu gelangen, und sie suchten daher ein andersartiges Prinzip heranzuziehen, das folgendermaßen zu umreißen wäre: Es müsse doch gelingen, die geformten Bestandteile einer bestimmten Liquormenge in einem feinen Netz zu fassen und sie darin einzufangen, während die Flüssigkeit abfließt. Als Modell bot sich die Blutgerinnung in vitro an. Dieses "physiologische Netz" schien die Gewähr für eine s c h ä d i g u n g s - l o s e Anreicherung und wahrscheinlich v o l l - s t ä n d i g e Erfassung der Liquorzellen zu geben. Diese theoretische Überlegung erwies sich als brauchbar. Die methodischen und biochemisch-physikalischen Fragen an das Verfahren konnten beantwortet (FERRY, MORRISON, SIMON, SCHROER) und die Methode somit für die Liquorzytologie empfohlen werden.

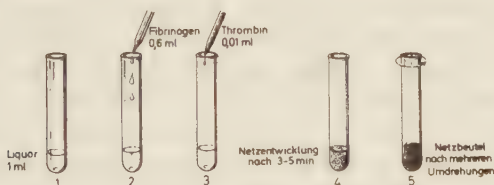
Darstellung der Methode:

Folgende Reagenzien werden benötigt:

- a) Fibrinogen vom Rind. RHP 42 (Behring)
- b) Test-Thrombin, standardisiertes Thrombin vom Rind. RHT 18 (Behring)
- c) 0,6 %ige CaCl_2 -Lösung

Prinzip der Methode:

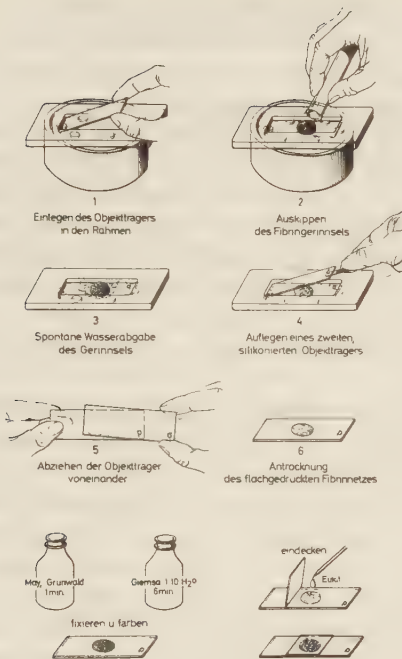
In der zu untersuchenden, die Zellen enthaltenden Liquorprobe wird ein Fibrinnetz erzeugt, das alle zelligen Bestandteile erfaßt. Als gelöster Serum-Eiweiß-Bestandteil verteilt sich Fibrinogen in Flüssigkeiten gleichmäßig. Unter Thrombin-Einwirkung wird es zu dem festen Faserstoff Fibrin polymerisiert. Es wird daher zur Liquorprobe (1,0 ml) 0,6 ml Fibrinogenlösung (0,6 % CaCl_2) gegeben, um sie gerinnungsfähig zu machen. Durch Zugabe von 0,1 ml Thrombinlösung wird in der Probe Gerinnung ausgelöst. Es entsteht ein zartes Gerinnsel, das zunächst das ganze Flüssigkeitsvolumen ausfüllt. Durch leichtes Drehen des Reagenzglases um seine Längsachse löst sich das Fibrinnetz von der Glaswand ab, und es entsteht ein am Flüssigkeitsspiegel hängender Netzbeutel. In den Maschen des entstandenen kugelartigen Raumnetzes wurden alle in der Flüssigkeitsprobe enthaltenen Zellen festgehalten (SIMON).



Einige Zeit nach Testthrombinzugabe, wenn sich also das Gerinnsel ausgebildet hat, wird der Inhalt des Reagenzglases vorsichtig auf einen horizontal liegenden Objektträger entleert, so daß das Gerinnsel in die Mitte des Objektträgers zu liegen kommt. Um zu verhindern, daß das Gerinnsel abgleitet, bedient man sich eines im Handel erhältlichen Plexiglasröhrchens, in das der horizontal gestellte Objektträger lose eingelegt wird. Unmittelbar nachdem das Gerinnsel auf den Objektträger gebracht wurde,

hat es noch eine quallenähnliche Konsistenz. In der Folge indes tritt ein Teil der Flüssigkeit spontan aus dem Gerinnsel aus. Es flacht sich ab und trocknet an seiner freien Oberfläche; dadurch wird es klebrig. Die aus dem Gerinnsel austretende Flüssigkeit saugt man zweckmäßigerweise mit zwei Streifen Filtrierpapier (Papierhandtuchstreifen) auf. Jetzt - nach etwa 5 Minuten - wird ein zweiter (silikonierter) Objektträger schonend auf das Gerinnsel aufgelegt; am zweckmäßigsten geht man dabei so vor, daß man eine Schmalkante des deckenden Objektträgers auflegt und die gegenüberliegende Schmalkante über eine untergelegte Ampullensäge oder dergleichen gleiten läßt. Durch seine Eigenschwere preßt der aufgelegte Objektträger zusätzlich Flüssigkeit aus dem Gerinnsel aus. Das ursprünglich ballonartige Gerinnsel wird zu einem flachen Netz. Durch Kapillarität (evtl. unterstützt durch Filterpapierstreifen) wird zusätzlich Flüssigkeit abgesogen. Das Gerinnsel haftet mit seiner ehemals freien Oberfläche an dem zweiten aufgelegten Objektträger. Sobald sich die vier Ecken der beiden Objektträger berühren, sich die auslaufende Flüssigkeit also in dem kapillären Spalt zwischen beiden Objektträgern gleichmäßig verteilt hat, nimmt man die aufeinanderliegenden Objektträger aus dem Plexiglasröhrchen heraus und verschiebt sie ohne Druck auszuüben vorsichtig gegeneinander. Nun läßt man das flächig ausgebreitete scheibenförmige, oval bis kreisrunde Gerinnsel, das in seiner ganzen Ausdehnung auf dem aufgelegten Objektträger haftet, in Schräglage an der Luft trocknen, bis sich am Rand ein matter Ring abzuzeichnen beginnt. Dies wird nach etwa fünf bis zehn Minuten der Fall sein.

Das Präparat kann jetzt gefärbt werden. Die Färbung soll bald erfolgen, um eine Zellschädigung durch Austrocknung zu verhindern. Zweckmäßigerweise beginnt man daher damit, sobald das Gerinnsel den oben erwähnten feinen matten Glanz an der Peripherie als Zeichen der



Antrocknung aufweist. Zur Färbung kommen alle üblichen Färbemethoden in Betracht. Als einfachste und ergiebigste Färbung findet die nach MAY-GRÜNWARD-GIEMSA in einer Modifikation Anwendung. Das Aufbringen der Färbelösungen erfolgt tropfenweise vom Rand her, um ein Abschwemmen des Fibrinnetzes vom Objektträger zu verhindern.

Wenn das Präparat gefärbt ist, kann man es sofort betrachten. Will man es aufbewahren, deckt man es ein. Es steht dann jederzeit, auch nach Jahren, zur Verfügung.

Mit diesem, zuerst in der Liquorzytologie angewandten Z e l l e n f a n g v e r f a h r e n , das zur Untersuchung zwar nicht im Prinzip, jedoch in der Methode modifiziert werden mußte, wurden etwa 200 Urinpräparate angefertigt. Davon entfielen etwa 80 auf die Versuche zur Modifikation. Die restlichen Präparate wurden routinemäßig, z. T. im Blindversuch mit dem Urinsediment hergestellt. Entsprechend der Fragestellung wurden die Patienten nicht nach bestimmten Krankheitsbildern ausgewählt. Dementsprechend finden sich im Untersuchungsmaterial Urine von Patienten mit normalem, entzündlichem, geschwulstverdächtigem oder, z. B. "unklar-blutigem" Urinbefund.

Die Urine stammten a) von gesunden Personen, b) von stationären Patienten der Neurochirurgischen Universitäts-Klinik (Direktor: Prof. Dr. GERLACH) und c) von Patienten der Urologischen Abteilung (Vorstand: Priv. Doz. Dr. FROHMÜLLER), der Chirurgischen Universitäts-Klinik Würzburg. Ferner d) von ambulanten Patienten der Urologischen Poliklinik. Gewonnen wurde der Urin bei Männern nach der Zweigläserprobe (teils auch durch Katheterismus), bei Frauen grundsätzlich durch Katheterismus. Im Labor der Neurochirurgischen Klinik wurden die Untersuchungen durchgeführt. Um eine bakterielle Verunreinigung auszuschließen, wurden grundsätzlich nur sterile Geräte und Instrumente verwendet.

Zum Mikroskopieren der Präparate standen zwei Mikroskope zur Verfügung: Ein Labormikroskop der Firma ZEISS (Okular 8x, Objektive: 2,5 - 10 - 40 - 100), sowie ein Forschungsmikroskop der Firma ZEISS. Die Photographien der Präparate wurden mit dem ZEISS'schen Forschungsmikroskop aufgenommen.

MODIFIKATION DER METHODE FÜR
DIE UNTERSUCHUNG VON URIN

Das Vorhaben, das Zellenfangverfahren für die Zelldarstellung im Urin anzuwenden, basierte auf der Vorstellung, daß zwischen Liquor und Urin gewisse Ähnlichkeiten bestehen. Beide sind leicht bewegliche, klare, zell- und eiweißarme Flüssigkeiten, denen gerade diese Methode gerecht würde.

Die ersten Versuche, das Zellenfangverfahren auf die Harnuntersuchung anzuwenden, brachten keine ermutigenden Ergebnisse. Die Ausbildung des Gerinnsels schien vom Zufall abhängig zu sein. Häufig entstanden Gerinnsel, die hinsichtlich Form, Turgor, Konsistenz und Bildungsgeschwindigkeit geradezu abenteuerliches Verhalten zeigten.

Außerordentlich umständlich erwies sich auch das Silikonieren des zweiten aufzudeckenden Objektträgers. Und schließlich schien das Färbeverfahren für das Uringerinnsel verbesserungsbedürftig zu sein.

Der Grund des nicht vorhersehbaren Verhaltens der Gerinnung war in der letztlich doch verschiedenen Zusammensetzung hinsichtlich der Mineralien und chemisch gelösten Stoffe der beiden Flüssigkeiten zu suchen. An Hand der nachstehenden Tabelle ist das besonders klar erkennbar:

Substanz	im Liquor	im Urin
Aussehen	wasserklar farblos	klar bis schwach opaleszent bernsteingelb
Zellen	0 - 12/3	0 - 10
Ges. Eiw.	20 - 30 mg%	40 mg/d
Fibrinogen	ø (lumbal)	--
Zucker	45 - 74 mg%	70 mg/d
Milchsäure	8 - 15 mg%	100 - 600 mg/d
Chloride	720 - 750 mg%	6 - 9 g/d
Aminosäuren	bis 1 mg%	350 mg/d
Harnstoff	6 - 15 mg%	20 - 35 g/d
Harnsäure	0,3 - 1,3 mg%	0,1 - 2,0 g/d
Indican	ø	5 - 10 mg/d
Kreatinin	1,0 - 1,5 mg %	1,0 - 3,2 g/d
Cholest.	0,2 - 0,3 mg%	1,0 mg/d
Phosphor	1,5 - 2,7 mg%	1,0 - 5,0 g/d
Kalium	10,5 - 16,9 mg%	2,5 - 3,5 g/d
Natrium	257,0 - 331 mg%	4,0 - 6,0 g/d
Kalzium	4,4 - 6,8 mg%	150,0 - 370,0 g/d
Amoniak	0,096 - 0,097 mg%	0,5 - 1,2 mg/d
Schwefel	1,1 mg%	2,0 - 3,4 g/d
Magnesium	1,02 - 1,3 mg%	30,0 - 300,0 mg/d
Spez.Gew.	1006 - 1009	1016 - 1022
H ⁺ -Konz.	7,35 - 7,8	5,0 - 6,0
Kristalle	ø	uU. reichlich

Tabelle 1: Vergleichende Daten des normalen Liquors und Urins (nach Angaben von ROEDER, DOCUMENTA GEIGY, MÜLLER-SEIFFERT, FISCHLER, HALLMANN u. a.)

Außer den tabellarisch aufgeführten Stoffen enthält der Urin Umwandlungsprodukte der Steroidhormone und der Katecholamine, Kohlendioxyd in verschieden großer Menge; je nach pH-Wert in Form von Bikarbonat. Ferner Fermente, wie z. B. Amylase, Pepsin und Vitamine. Darüber hinaus finden sich Mucoproteide; je nach Stoffwechselzustand (Alkalose, Diabetes mellitus etc.) treten Ketonkörper in verschiedenem Ausmaß auf. Schließlich können Medikamente und deren Abbauprodukte vorhanden sein.

1. Da vorerst bei den verschiedenen Proben überhaupt keine Gerinnung auftrat, vermuteten wir, daß die im Harn befindlichen gerinnungswidrigen Substanzen für das unbefriedigende Ergebnis der Reaktion ausschlaggebend waren. Noch bevor wir eine Untersuchungsreihe mit Epsilon-amino-Capronsäure in Angriff nahmen, schien uns bei nochmaligem unvoreingenommenen Überdenken des eigentlichen Reaktionsablaufes, daß die Wasserstoffionenkonzentration viel ausschlaggebender und der am meisten störende Faktor sein müßte. Eine systematische Versuchsreihe bestätigte diese Vermutung; denn es stellte sich heraus, daß im s c h w a c h a l k a l i s c h e n Urin eine Gerinnselbildung jederzeit erzielt werden kann.

Nach der tabellarischen Übersicht liegt der pH-Wert im Liquor etwas im alkalischen, nämlich bei 7,35 bis 7,80, der pH-Wert im Urin dagegen normalerweise im sauren Milieu bei 5,0 bis 6,0. Die Erfahrung mit der Erzeugung des Gerinnsels im Liquor zeigt, daß die pH-Schwankung des Liquors von 0,5 keine Rolle spielt, da sie innerhalb des Alkalischen erfolgt. Anders dagegen liegen die Verhältnisse bei Urin im sauren Milieu.

Die Abbildung 1 stellt nun die Gerinnselqualität graphisch dar, welche bei bestimmten pH-Werten für das Uringerinnsel registriert wurde. Aus ihr kann entnommen werden, daß eine qualitativ ausreichende Gerinnselbildung in einem pH-Bereich von etwa 7,2 bis 8,2 zu erreichen ist.

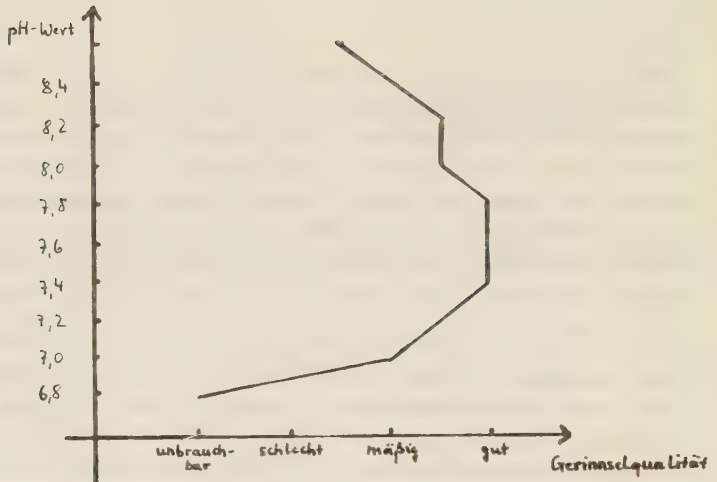


Abb. 1: Abhängigkeit der Gerinnungsbildung im Urin vom pH-Wert der Harnprobe.

Der Ablauf der biologischen Reaktion:

Fibrinogen + Thrombin (+ Ca^{++}) $\longrightarrow$ Fibrin
wird durch Schwankungen des pH-Wertes ins Alkalische (Ausgangswert 7,4) weniger beeinträchtigt als durch Schwankungen nach der sauren Seite der pH-Skala. Der für die Gerinnungsbildung optimale Bereich reicht von pH 7,2 bis etwa 8,2. Da der Übergang auf der alkalischen Seite deutlich fließender ist, kann ein exakter Wert nicht angegeben werden. Form, Turgor, Konsistenz und Bildungsgeschwindigkeit verstehen sich als Kriterien der Gerinnungsqualität.

Im zunehmend sauren Bereich entstand anstelle des typischen Gerinnsels ein fädig zusammengeschnurrtes Gerinnsel. Eine Erklärung hierfür läßt sich wahrscheinlich

aus dem isoelektrischen Punkt des Fibrinogens und dem relativ hohen Salzgehalt des Harnes herleiten (KARLSON, LEUTHARDT). Zwar "fing" das Fasersystem Zellen ein, eine exakte Zell-Differenzierung war aber wegen der zu massiven Zusammenballung nicht möglich. Im stark alkalischen Milieu bildete sich auch ein gerinnselähnliches Gebilde aus, das aber in seiner Konsistenz zu weich, zerfließlich und formlos war, so daß die Haftung auf dem Objektträger nicht möglich war.

Auf Grund dieser Erfahrungen bereiteten wir die Urinprobe wie folgt vor:

Für die Einstellung des für die Reaktion erforderlichen pH-Wertes benützten wir zweckmäßigerweise ein pH-Papier, das bei den verschiedenen pH-Werten um 7,4 eine unterschiedliche Farbreaktion zeigt. Lackmus-Papier eignete sich deshalb weniger, weil damit eine pH-Differenzierung im alkalischen Bereich nicht möglich war. Die Urine, mit denen die Präparate angefertigt wurden, prüften wir mit pH-Papier MACHEREY, Nagel & Co, Düren. Dieses zeigte pH-Werte über eine Breite von pH 6,8 bis 7,8 durch zehn verschiedene Grün-Blau-Farbtöne an. Zur Neutralisation und Einstellung des Urins auf den physiologischen pH-Wert benutzt man eine 0,1 n (im Handel vorrätige) Lösung NaOH-(ROFE).

Für die Praxis ergab sich folgendes Vorgehen:

Bestimmung des pH-Wertes im Urin (Routineuntersuchung).

- a) sauer: 0,1 n NaOH tropfenweise zugeben, bis etwa +pH 7,4 erreicht ist. Exakte Einstellung im Sinne einer Titrierung auf 7,4 ist unnötig, angenäherte Werte genügen voll auf.

- b) alkalisch: 1 %ige Essigsäure zutropfen, bis pH 7,4 erreicht ist. Da sich im alkalischen Milieu Zellen sehr rasch auflösen, darf man von vornherein von der Untersuchung nicht viel erwarten.

Außer dieser Angleichung des pH-Wertes brauchen keine weiteren Maßnahmen zur Vorbereitung des Harnes für das Fangverfahren getroffen zu werden; selbstverständlich sollte der frisch entnommene Urin sofort verarbeitet werden.

Die Befürchtung, daß die Zellen des Urins durch die Überführung dessauren Harnes in alkalisches Milieu geschädigt wurden, ist gegenstandslos. Die Zellen erfahren im länger stehenden Urin und im stark sauren und alkalischen Milieu eine weit stärkere Schädigung. Es muß überdies berücksichtigt werden, daß die im Urin vorhandenen, meist abgeschilferten Zellen ohnehin geschädigt sind.

Oxalate, die bei andauernder Ausscheidung und entsprechenden Beschwerden mit Recht an ein Steinleiden denken lassen (HASCHE-KLÜNDER, REUBI), stellen sich im Fangpräparat fast noch schöner, da kontrastreicher dar, als im herkömmlichen Sediment; gleiches gilt für Natriumurate, Kalziumkarbonate und Harnsäure.

Die relativ einfache Modifikation des Zellenfangverfahrens allein durch Beachtung des für die - an sich biologische - Reaktion notwendigen pH-Wertes, spricht sowohl für die Anwendungsbreite als auch für das Elementare des Vorganges der Fibrinbildung und für die Stabilität des Verfahrens.

2. Trotz dieses ermutigenden Versuchsverlaufes zeigten die Gerinnsel nicht jene Ebenmäßigkeit und Treffsicherheit in Hinsicht auf ihre Qualität wie die Liquorgerinnsel. Die Störung konnte aufgedeckt und ausgeschaltet werden. Es handelte sich um die Großzügigkeit, mit der das angegebene 37gradige Wasserbad vernachlässigt wurde.

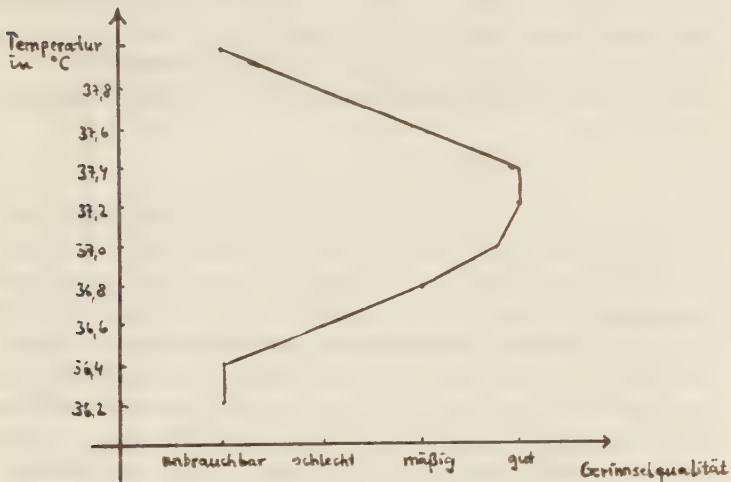


Abb. 2: Abhängigkeit der Gerinnselbildung im Urin von der Inkubationstemperatur.

Je weiter die Temperatur von 37°C zum Nullpunkt hin verschoben war, desto langsamer erfolgte die Reaktion Fibrinogen $\longrightarrow$ Fibrin bei an und für sich sonst optimalen Reaktionsvoraussetzungen, bzw. sie lief überhaupt nicht ab. Je weiter die Temperatur zum Siedepunkt hin ab-

wich, umso mehr traten ähnliche Denaturierungserscheinungen auf wie bei einem zu sauren pH-Wert, nämlich gerinnselartig angeordnete Fibrinfäden, die z. T. zusammengeschnurrt waren. Temperaturen um 40°C hindern bereits die Ausbildung eines regelrechten Gerinnsels sehr stark.

Die Gerinnselbildung im Harn reagiert demnach empfindlicher auf Temperaturschwankungen als im Liquor. Eine Erklärung könnte hierfür die völlig andere Zusammensetzung der Lösung, in der die Reaktion abläuft, geben. Da selbst auch in kleineren Laboratorien meist eine temperierte Wanne zur Verfügung steht (Prothrombinzeit), dürfte die Temperaturabhängigkeit kein methodischer Nachteil sein.

3. In einer dritten, umfangreicheren Versuchsserie wurden die notwendigen Konzentrationen an Fibrinogen und Testthrombin für die Gerinnselbildung im Urin ermittelt, da die physikalischen Eigenschaften des Gerinnsels - abgesehen von Ca^{++} - im wesentlichen von diesen beiden Reagenzien abhängen. Zwar bildete sich bei optimaler Wasserstoffionenkonzentration und Temperatur auch im Urin ein Gerinnsel, jedoch zeigte dieses gegenüber dem Liquorgerinnsel geringeren Turgor, Konsistenz und Zerreißfestigkeit. Dabei muß gerade die letztere groß genug sein, um der mechanischen Beanspruchung gewachsen zu sein, die mit der Überführung des Gerinnsels auf einen Objektträger und mit dem nachfolgenden Auspressungsvorgang verbunden ist.

Da in geringem Ausmaß eine Abhängigkeit der Gerinnselbildung von dem im Harn pathologischerweise gelösten Eiweiß festzustellen war, bedurfte es einer Klärung des Ausmaßes dieser Beeinflussbarkeit anhand einer Versuchsreihe. Die nachfolgenden graphischen Darstellungen demonstrieren das Ergebnis der Versuchsreihen.

Die Versuche wurden jeweils mit 0,5 ml Urin durchgeführt.

a) Versuche zur optimalen Fibrinogen-
konzentration

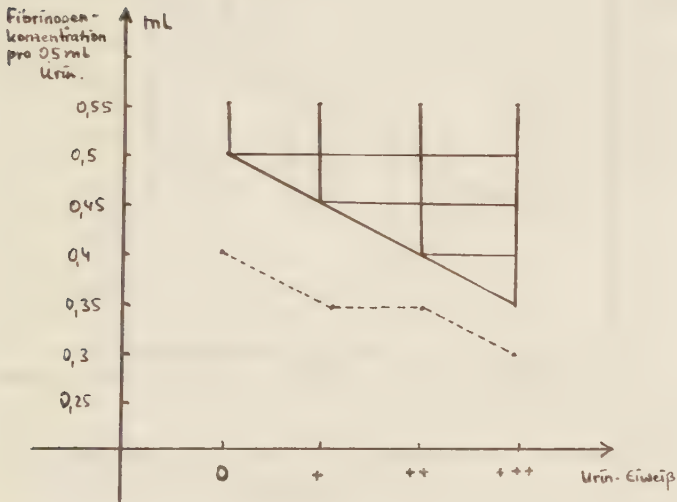


Abb. 3: Abhängigkeit der Gerinnelqualität in eiweißhaltigem Urin von der Fibrinogenkonzentration (gestrichelte Linie bedeutet: unbrauchbares Gerinnsel).

Je mehr Eiweiß im Urin enthalten ist, desto geringer konnte - innerhalb bestimmter Grenzen - die Fibrinogenkonzentration gehalten werden. Es bestand demnach eine umgekehrte Proportion zwischen Eiweißgehalt des Urins und der Fibrinogenmenge. Eine Fibrinogenmenge unter 0,3 ml bei 0,075 ml Thrombin reichte aber nicht mehr

zur Gerinnselformung aus. (Die Fibrinogenlösung enthält 160 mg% Fibrinogen und 2,2 mg% Ca^{++} -Ionen.)

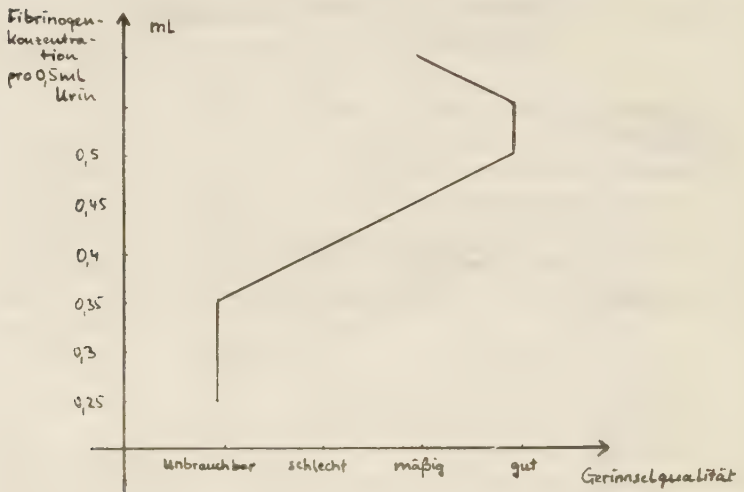


Abb. 4: Abhängigkeit der Gerinnselformung in eiweißfreiem Urin von der Fibrinogenkonzentration.

In eiweißfreiem Urin beeinflusste überreicher Fibrinogenzusatz die Qualität des Gerinnsels eher negativ: Dieses wurde derb, gallertig und kompakt. Es blieb so, auch wenn man gleichzeitig die Testthrombinmenge erhöhte. Eine Fibrinogenkonzentration unter 0,45 ml pro 0,5 ml Urin führte zu einem zarten und leicht zerreißbaren Gerinnsel.

In eiweißfreiem Urin ergaben sich optimale Bedingungen bei folgenden Konzentrationen:
Urin 0,5 Fibrinogen 0,5 Thrombin 0,08.

b) Bei der Bestimmung der optimalen Thrombinmenge zeigte sich Folgendes:

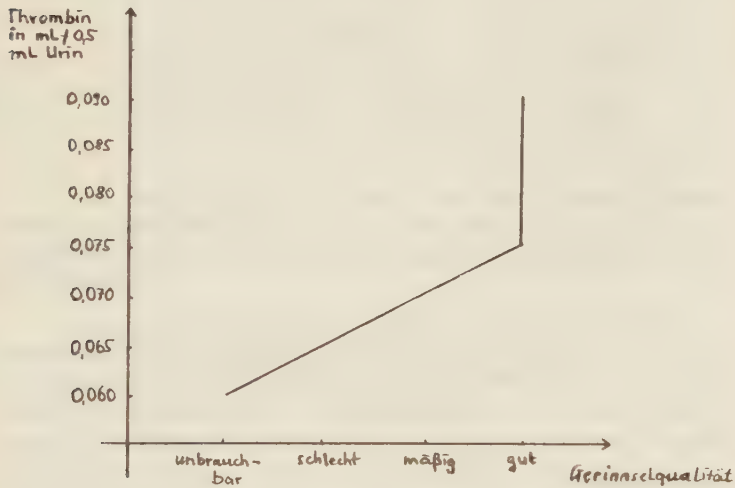


Abb. 5: Abhängigkeit der Gerinnungsqualität von der Thrombinkonzentration (eiweißfreier Urin, Fibrinogen 0,5 ml/0,5 ml Urin)

Bei eiweißfreiem Urin bewirkte eine Erhöhung der Testthrombinmenge über 0,09 ml keine wesentliche Veränderung der Gerinnungsqualität. Thrombinmengen unter 0,065 ml führen aber nicht mehr zu einer ausreichenden Gerinnung, selbst wenn man die Fibrinogenmenge erhöhte. Die optimale Thrombinmenge dürfte bei 0,08 ml pro 0,5 ml Urin liegen; diese Konzentration benutzten wir zur Gerinnungsbildung im Harn.

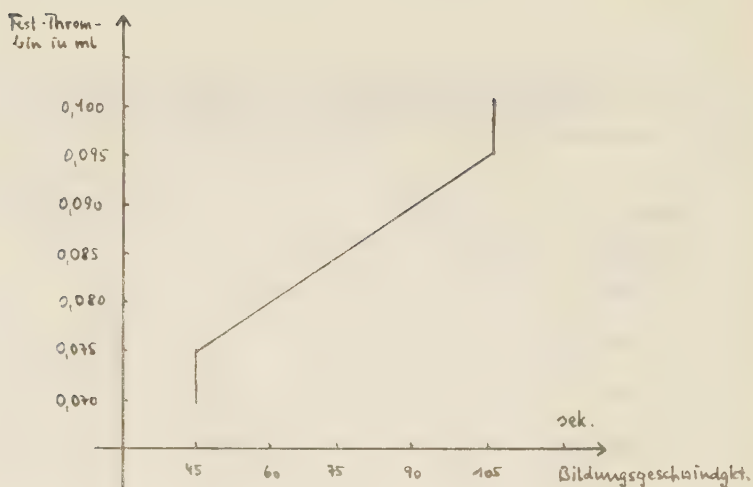


Abb. 6: Bildungsgeschwindigkeit des Gerinnsels von der Thrombin-Konzentration in stark eiweißhaltigem Urin.

Bei erhöhtem Urineiweiß trat die Gerinnselbildung bei sonst optimaler Fibrinogen- und Thrombin-Konzentration etwas langsamer ein, als im eiweißfreien Urin. Es entstand aber ein qualitativ befriedigendes Gerinnsel. Diese Verzögerung der Gerinnselbildung konnte durch Erhöhung der Thrombinkonzentration ausgeglichen werden.

Die Reaktion Fibrinogen $\longrightarrow$ Fibrin (unter Thrombin- und Kalziumanwesenheit) läuft bei Beachtung von pH-Wert und Temperatur im Urin grundsätzlich in der selben Weise ab, wie im Liquor cerebrospinalis. Die benötigten Mengen von Fibrinogen und Testthrombin liegen gegenüber denen beim Liquor allerdings höher. Bei eiweißhaltigem Urin kommt man mit geringeren Konzentrationen als beim normalen Harn aus.

Erfahrungsgemäß gelingt es aber eigentlich immer - trotz der möglichen Eiweißbeimengung - brauchbare Präparate mit folgenden Konzentrationen zu erzielen:

Urin	Fibrinogen	Testthrombin
0,5	0,5	0,08
1,0	1,0	0,15

Nach Klärung und Ermittlung der optimalen Voraussetzungen für die Anwendung des Zellenfangverfahrens im Urin, soll die Untersuchung wie folgt durchgeführt werden:

Nach Bestimmung des pH-Wertes der frisch gewonnenen Harnprobe, wird die Neutralisierung durchgeführt. Zu etwa 5,0 ml fügt man so viel 0,1 n NaOH hinzu, bis ein pH-Wert von annähernd 7,4 erreicht ist. Die Untersuchung kann mit Urinmengen von 0,5 oder 1,0 ml durchgeführt werden. (s.o.) 0,5 (1,0) ml der neutralisierten Urinprobe werden mit 0,5 (1,0) ml Fibrinogenlösung versetzt. Nach Zugabe von 0,08 (0,015) ml Thrombinlösung dreht man das Reagenzglas im Wasserbad (von ziemlich genau 37 Grad Celsius) etwas, um die Lösungen zu durchmischen. Nach Gerinnselbildung - erkennbar an der Ausbildung des feinmaschigen Raumnetzes - wird der Inhalt des Reagenzglases auf einen horizontal liegenden Objektträger gegossen, und mit Filterpapierstreifen wird die abgegebene Flüssigkeit abgesaugt. Sobald die Gerinnseloberfläche durch Lufttrocknen "klebrig" geworden ist - etwa nach 5 Minuten - legt man einen zweiten Objektträger, der lediglich sauber sein muß, auf das Gerinnsel auf. Dieser drückt das Gerinnsel so zusammen, daß ein fast kreisrundes, flachgedrücktes Fibrinnetz entsteht. Das Silikonieren des zweiten Objektträgers hat sich im Laufe der Versuche als überflüssig herausgestellt. Wichtig ist

die Differenz der Verschiebeschichten, d. h. daß die Oberfläche des Gerinnsels trockener ist, als die Basis, und daß der Objektträger mit einer sauberen, gereinigten Fläche aufgelegt wird. Das Fibrinnetz haftet an diesem ebenso gut, wie am silikonierten Objektträger. Sobald der kapilläre Spaltraum zwischen den beiden Objektträgern gleichmäßig mit der ausgepreßten Gerinnselflüssigkeit ausgefüllt ist, werden sie seitlich gegeneinander verschoben, und so abgelöst. Die Färbung des Präparates erfolgt nach kurzer Antrocknung vom Rande her. Sie muß wegen der Gefahr der Austrocknung der Zellen im halbnassen Zustand erfolgen. Sie ist deshalb erfahrungsgemäß etwas schwierig.

Wir färbten die Präparate nach MAY-GRÜNWALD-GIEMSA, weil diese Färbung die größte Leistungsbreite besitzt und als Standardfärbung gilt. Eine Idealfärbung, die alle Zellbestandteile gleich gut sichtbar macht, gibt es nicht (SUPPAN). Die ebenfalls sehr einfache Methylenblaufärbung, die von LUTZEYER zur orientierenden cytologischen Untersuchung des Urinzellsedimentes empfohlen wurde, erschien uns ungünstiger. Sie wird zwar von DAUT und McDONALD immer routinemäßig vor der PAPANICOLAOU-Färbung angewendet, HANSCHKE weist aber auf starke Schrumpfungerscheinungen der Zellkonturen bei dieser Färbung hin. Die Methode nach PAPANICOLAOU wird fast nur in cytologischen Zentren durchgeführt, da sie für kleinere Laboratorien zu aufwendig ist; darüberhinaus sieht SUPPAN in ihr keine wesentliche Vorteile für urologische Zwecke. ZIMMER berichtet, daß in manchen Fällen die panoptische MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-Färbung für eine treffsichere cytologische Diagnose günstiger war als die nach PAPANICOLAOU. CARDAZO und MULHOLLAND teilen ebenfalls gute Ergebnisse bei Verwendung der PAPPENHEIM-Färbung mit. SUPPAN und auch HANSCHKE sind der Ansicht, daß für einfache cytologische Untersuchungen die MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-Färbung mit großem Vorteil angewendet werden kann.

Im übrigen wird betont, "daß die Färbemethode so gut ist, wie man sich in sie eingearbeitet hat" (GÜTTER, HASCHEK, SUPPAN, KOSS). Zur cytologischen Differentialdiagnose tumorverdächtiger Zellen des Urins wird gerne die SUDAN-IV-Färbung benutzt (DAUT, McDONALD). Damit gelingt eine Unterscheidung sogen. "fatty tumors" (hypernephroides Carcinom und Prostata-Ca) von Blasen- und Nierenbeckengeschwülsten. Diese Färbung kann auch beim Zellenfangverfahren benutzt werden.

Die MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-Färbung wurde in folgender speziell für das Zellenfangverfahren in der Urindiagnostik erprobten Modifikation verwendet:

Fixierung und Färbung mit alkoholischer MAY-

GRÜNWALD-Lösung:

45 sec.,

Abspülen mit Aqua bidest., Nachfärben mit

1:10 verdünnter GIEMSA-Lösung:

5-6 min.

Die einwandfreie Zelldarstellung ist von der Sorgfalt, mit der Fixierung und Färbung durchgeführt werden, weitgehend abhängig. Nach Trocknung der Präparate empfiehlt es sich, diese einzudecken, weil sie dann jederzeit und wiederholt ohne Schaden zu nehmen mit der Ölimmersion betrachtet werden können. Diese Konservierung der Präparate ist für spätere Befundüberprüfungen von großem Vorteil (BAUMBUSCH, LANGENBERG, VALENSIECK).

Im mikroskopischen Übersichtsbild stört das leicht angefärbte Fibrinnetz in keiner Weise. Es bildet lediglich einen leicht grau-violett getönten Hintergrund, dessen Intensität von der Dauer der Einwirkung des MAY-GRÜNWALD-Reagenz' abhängt. Bei Verwendung der für die Differenzierung der Zellen erforderlichen Vergrößerung wird das Netz übrigens überstrahlt, so daß es kaum, oder gar nicht mehr sichtbar ist.

Weder Fibrinogen noch Thrombin haben einen schädlichen Einfluß auf die Zellen. Im Gegenteil, das sich rasch ausbreitende Fibrinnetz schützt diese vor zu rascher Austrocknung. Mithin kommen Epithelzellen, Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien, sowie Amorphe, Kristalline und verschiedene anderen Gebilde einwandfrei zur Darstellung. Auch jene Zellen, die durch das lange Verweilen im ableitenden Harnsystem bereits angegriffen sind, erleiden durch das Einfangen im Fibrinnetz keine zusätzliche mechanische oder chemische Schädigungen, wie sie beispielsweise beim Sedimentieren auftreten. Zellverluste, wie sie bei Fixierungs- und Färbeverfahren von Ausstrichen oft auftreten, sowie Zellzerstörung durch Austrocknung, werden durch das Fangverfahren vermieden. Das feinmaschige Fibrinnetz gibt die eingefangenen Formelemente auch während des Flüssigkeitsaustrittes aus dem Gerinnsel nicht mehr ab, so daß sie vollständig erfaßt werden. Schrumpfungen der Zellränder, wie sie von HANSCHKE bei Methylenblau-Präparaten als störend beschrieben wurden, konnten wir nicht beobachten; sie werden offenbar durch das Fixieren und Anfärben der Präparate im halbfeuchten Zustand vermieden.

Da die Zellen sozusagen biologisch eingefangen und sehr schonend dargestellt werden, kommt dem Verfahren gerade für die Differenzierung vorgeschädigter Zellen ein optimaler Aussagewert zu. So können beispielsweise bakteriell geschädigte Leukozyten, die leicht mit fettkörnchenhaltigen Epithelzellen verwechselt werden, zuverlässig diagnostiziert werden.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

mit der für den Urin modifizierten Methode

Die Formelemente des Urins bestehen aus zelligen Elementen sowie amorphen Substanzen. Wir kennen diese von den Lehrbüchern her vorwiegend aus halbschematischen Zeichnungen. In unseren Präparaten konnten wir gerade Z e l l e n gut erhalten und gefärbt zur Darstellung bringen. Selbstverständlich fanden wir im Zellbild neben gut erhaltenen auch hochgradig geschädigte und zerfallene Zellen. Im einzelnen können wir die Formelemente wie folgt beschreiben:

G r a n u l o z y t e n . Die Granulozyten sind gut erkennbar und zeigen eine Form, die von den Blutaustrichpräparaten her bekannt ist. Oftmals fehlt jedoch die violette Granulierung; die Identifizierung ist aber immer möglich am besonders stark gelappten Kern. Zerfallserscheinungen durch Einwirkungen im ableitenden System sind an der vermehrten Eosinophilie bei aufgehobener Granulierung, Verkleinerung des Cytoplasmasaumes oder an einer unscharfen Zellkonturierung erkennbar. Der Kern bietet gleichzeitig eine Verdichtung und vermehrte Anlärbarkeit. Je nach dem Grad der Verfallserscheinungen findet sich dann ein fast schwarzer amorpher Klumpen als Kernäquivalent, oder der Kern ist noch gelappt in einem eosinophilen Bereich nachweisbar. In länger aufbewahrt Harn finden sich kleine, etwa 3 bis 5 μ große zerfaserte Partikel, bei denen es sich um Reste zerfallener Leukozyten handelt. An ihnen ist manchmal noch erkennbar, daß sie Bakterien im Zelleib gespeichert halten. Hie und da liegen Leukozyten zu Häufchen zusammen. Eine Differenzierung der Granulozyten nach Art des Blutbildes ist nur sehr bedingt möglich, da die Zellen größtenteils durch das lange Verweilen im Urin geschädigt und damit verändert sind.

Wir sahen gelegentlich Granulozyten mit groben plumpen orangefarbenen Granula, die als E o s i n o - p h i l e anzusprechen waren; ihr Kern zeigte Hantelform, mitunter eine starke Eindellung, war aber auch gelappt.

L y m p h o z y t e n . Die sehr selten zur Darstellung gekommenen Lymphozyten waren meist gut erhalten. Sie zeigten - wie bekannt - einen runden bis leicht ovalen grobbleibigen Kern und einen schmalen Plasmasaum.

E r y t h r o z y t e n . Erythrozyten sind - sofern nicht geschädigt - auch im Fangpräparat an ihrer Größe und typischen zentralen Eindellung erkennbar. Aufgrund ihrer Eosinophilie treten sie als fleisch- oder wässrig orangefarbene Scheiben auf. Geschädigte Erythrozyten verlieren ihre Färbbarkeit und treten dann nur mehr als ausgelaugte Schatten in Erscheinung. Sie können kaum mit Fettkügelchen oder Hefen verwechselt werden; denn letztere zeigen mehr violette Farbtönung; sphärische Formen von Ammoniumurat sind meist bräunlich tingiert.

K r i s t a l l e sind leicht zu diagnostizieren. Lediglich die kleinen Kalziumkarbonatkristalle können bei oberflächlicher Durchmusterung der Präparate übersehen werden.

Z y l i n d e r . Die so eindrucksvoll abgebildeten Zylinder-Formen konnten wir nur selten nachweisen, wahrscheinlich bedingt durch unser mehr chirurgisch-urologisches Krankengut.

S a m e n f ä d e n waren manchmal unversehrt in den Präparaten anzutreffen, und waren dann sehr leicht

zu erkennen. Es fanden sich jedoch auch nur Spermienköpfe als dicke, blaugefärbte ovale Körperchen mit stummelförmigem Schwanz.

B a k t e r i e n . In über der Hälfte der Fälle fanden wir Bakterien. In der Mehrzahl handelte es sich um Stäbchen - meist plumpe, daneben aber auch schlanke. Kokken allein sahen wir weniger häufig; sie waren öfter in einer gemischten Bakterienflora anzutreffen. Die Keime bildeten manchmal lange Ketten, die sich zum Teil parallel aneinanderlagerten (siehe auch Abbildung). In anderen Fällen scharten sich Bakterienklümpchen um degenerierte Zellen. Häufig aber lagerten Keime wahllos über das ganze Präparat verstreut. Sie störten indes bei der Differenzierung der Zellen in keinem Falle. Oftmals klebten sie an der Oberfläche von Epithelzellen, die teilweise völlig von Bakterien "zernagt" waren.

Beim Vergleich mit Sedimentpräparaten fiel auf, daß der Bakterienbefund in den Fangpräparaten ungleich massiver war. Er kann nicht damit erklärt werden, daß ein herkömmliches Sediment nicht mit dem Immersionsobjektiv betrachtet zu werden pflegt; denn man erkannte die Bakterien bei unseren Präparaten **a u c h** schon bei mittlerer Vergrößerung. Die Annahme, es handle sich um eine bakterielle Verunreinigung, kann ausgeschlossen werden, da die benötigten Pipetten und Reagenzgläser regelmäßig sterilisiert wurden. Es ist viel wahrscheinlicher, daß der verstärkte Bakterienbefund mit der Dichte des Fibrinnetzes zusammenhängt. Der Befund gibt uns damit einen wertvollen Hinweis darauf, wie häufig tatsächlich latente Infektionen im Harntrakt vorkommen, ohne daß sie klinische Erscheinungen verursachen. In allen Fällen, in denen wir Bakterien im Urin in einer nennenswerten Anzahl vorfanden, konnte der Befund

durch die vom entsprechenden Urin angefertigte Bakterienkultur bestätigt werden. Selbstverständlich gestattet der mikroskopische Befund der Bakterien nur eine orientierende Differenzierung der Erreger. Schlanke Stäbchen können nämlich sehr gut von plumperen und diese wiederum von kokkenähnlichen Formen unterschieden werden. Da das Bakterium coli und die Enterokokken am häufigsten (nach ALFTERMANN) als Krankheitserreger im Urogenitaltrakt in Betracht kommen, ist die Differenzierung zwischen gram-negativen und gram-positiven Keimen erforderlich. Sie kann am Zellenfangpräparat durch Färbung nach GRAM durchgeführt werden.

Besonders eindrucksvolle Befunde zeigten sich bei hochgradig Bewußtseinsbeeinträchtigten bzw. Bewußtlosen im postoperativen Stadium. Wir fanden eine rasch auftretende massive Bakteriurie, die im weiteren Verlauf mitunter noch zunahm. Sie ist zweifelsohne als Folge einer neurogenen Blasenstörung anzusehen und durch die Atonie begünstigt. Durch den Dauerkatheter wird sie provoziert und u. U. unterhalten.

E p i t h e l i a l e H a r n b e s t a n d -
t e i l e . Es handelt sich dabei überwiegend um abgeschilferte Zellen aus den ableitenden Harnwegen. Trotz sofortiger Aufbereitung des frischgelassenen oder durch Katheterisierung gewonnenen Urins sind diese oft nicht ideal darstellbar, da sie oft morphologisch geschädigt sind; zusätzliche Veränderungen können noch beim Sedimentieren der Harnprobe entstehen. Durch das Zellenfangverfahren können diese Fehler jedoch vermieden werden, und darüber hinaus erfaßt man alle in der Probe enthaltenen Zellen. Bei gleich gutem oder unzulänglichem Ausgangsmaterial bedeutet die vollständige Erfassung der Formelemente einen

w e s e n t l i c h e n V o r t e i l gegenüber
anderen Verfahren. Eine solche vollständige Erfassung der
Formelemente, die die Möglichkeit einer Differenzierung be-
inhaltet, eröffnet zweifelsohne bei der zunehmenden Be-
deutung der Cytodiagnostik in der Urologie dem Zellen-
fangverfahren interessante Möglichkeiten.

Nach den Untersuchungen ROFE's überwiegen die
unter 15 großen Epithelzellen bei weitem. Vom Übergangs-
epithel - der auskleidenden Schicht des Nierenbeckens, der
Ureteren, der Blase und des oberen Teiles der Urethra -
fanden wir am häufigsten Zellen der Superfizial- und der
Intermediärschicht (also Plattenepithel und mehr zylin-
drisches Epithel) - vereinzelt ließen sich auch sogen.
Basalzellen nachweisen (mehr kubisches Epithel).

Die Ausreifung der drei Zelltypen untersteht - worauf
PAPANICOLAOU hinwies - parallel denen der Vaginalepithe-
lien, hormonalen regulativen Einflüssen.

Bei den S u p e r f i z i a l z e l l e n
sind Zelleib und Zellkern gut begrenzt. Diese Zellen
werden bei der fortlaufenden Zellmauserung in den Urin
abgestoßen. Es sind relativ große Zellen, die gelegent-
lich am Rande eingekerbt sind; das Cytoplasma nimmt einen
wechselnd blauen Farbton an, der kern zeigt durchweg gerin-
gere Basophilie als die Leukozytenkerne. Es kann so-
gar rötlich gefärbt sein. Die Plasmastruktur erscheint
stellenweise aufgelockert, granuliert, von unterschied-
licher Färbbarkeit. In Kernnähe stellt man hie und da Ab-
blassung fest. Kernkörperchen und Kerninnenstruktur sind
meist, aber nicht immer erkennbar. Völlige Homogenität
wird nur bei "nackten Kernen" angetroffen, die ihr zuge-

höriges Cytoplasma - etwa durch bakteriell ausgelösten Zerfall der Zelle - "verloren haben". Hin und wieder ist der Kern jedoch pyknotisch; er wird dann vermehrt anfärbbar. An seiner Peripherie können dabei ebenfalls gut anfärbbare, aber sehr kleine Partikelchen auftreten. Die Form der Zellen ist polymorph; da mehr rund, dort mehr kantig oder oval. Ab und zu ist eine Seite lappenartig umgeschlagen. Bakterien sind oftmals anzutreffen. Bei lytischen Vorgängen an der Zelle finden wir zunehmend verwaschene Konturen des Kernes, am Cytoplasma die oben erwähnten Veränderungen der Färbbarkeit. Im allgemeinen ist die Kern-Plasma-Relation dieser Superfizialzellen auffallend zugunsten des Cytoplasmas verschoben.

Die sogenannten I n t e r m e d i ä r z e l l e n haben gegenüber den Superfizialzellen einen deutlich größeren Kern. Dieser färbt sich immer basophil an. Manche Autoren halten diese Zellart geeignet zur topischen Diagnostik, andere verneinen diese Möglichkeit (BAUMBUSCH, LANGENDORFF, ALKEN, DIX, WEYRAUCH, HALLMANN, HANSCHKE, LITOS, WILDBOLZ). ROFE faßt unter dem Begriff Intermediärzellen B a s a l - z e l l e n und N i e r e n e p i t h e l i e n zusammen, da über diese Formen lediglich ausgesagt werden kann, daß sie aus einer Umgebung stammen, in welcher sicherlich nie eine Verhornung stattfindet. Aufgrund ihrer mesodermalen Abstammung sind sie außerordentlich variabel und verdienen daher wegen ihrer Ähnlichkeit mit Tumorzellen besondere Aufmerksamkeit. Man beobachtet diese "kleinen Zellen" (ROFE) vermehrt bei entzündlichen Prozessen. Diese Intermediärzellen treten hie und da in spindelig oder an einem Ende ausgezogenen Form auf, meist zu mehreren; sie bilden oftmals kleine Gruppen oder fadenartige Anordnungen. Ihr Zelleib zeigt deutliche Basophilie. Der Kern kann ebenfalls etwas in die Länge gezogen sein. Meist färbt er sich dunkelblau an, jedoch

können solche Zellen auch mit mehr rötlichem Kern angetroffen werden. Die Binnenstruktur ist aufgelockert, ein Nucleolus kann oft nicht sicher abgegrenzt werden. Der Kern füllt den ganzen Zelleib aus oder ist manchmal verdoppelt, jedoch gestattet das basophile Cytoplasma, sie von einem Lymphozyten deutlich zu unterscheiden.

B a s a l z e l l e n . Bei gewissen Intermediärzellen handelt es sich möglicherweise schon um Basalzellen. Der Kern dieser Zellen ist meist etwas größer und dichter, der Zelleib kleiner als bei den deutlich erkennbaren Intermediärzellen, jedoch stärker basophil. Konglomerate von mehreren Zellen sind öfters anzutreffen. Das Chromatin ist dichter, aber auch gröber angeordnet. Typisch für sie sind wabenartige Zellgrenzen und bläschenförmige Aufhellungen im Cytoplasma. Der Versuch einer Abgrenzung gegenüber den sogenannten N i e r e n e p i t h e l i e n , die aus den harnbildenden Abschnitten stammen, dürfte - bei den wenigen bisherigen Veröffentlichungen über Normalzellen des Harntraktes - schwer möglich sein.

Zu Epithelien aus der Urethra des Mannes wäre zu bemerken, daß sie nicht die Größe der oberflächlichen Blasenepithelien erreichen.

C y t o l o g i e . An der Bedeutung des diagnostischen Wertes einer C y t o l o g i e des U r i n s wird heute nach Überwindung der anfänglichen Vorbehalte im allgemeinen nicht mehr gezweifelt (KOSS). Im Schrifttum sind allerdings die Ansichten über die Unterstützung geteilt, die sie bei der Früherkennung bösartiger Prozesse der ableitenden Harnwege geben kann. Sie reichen von Ablehnung (SUPPAN) bis zur vorbehaltlosen Anerkennung

(DAUT, LUDDEN, Mc DONALD). Man ist sich allerdings darin einig, daß die Cytodiagnostik und besonders diejenige des Urogenitaltraktes besonderer Erfahrung bedarf.

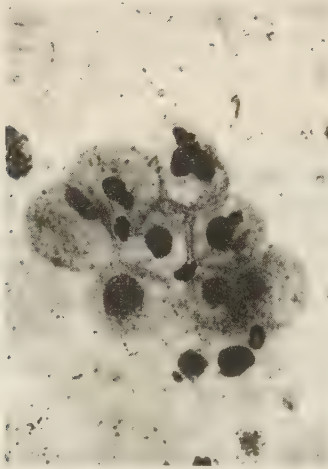
Sie muß sich auf bestimmte unveränderliche Kriterien stützen; ihre Bedeutung liegt in der Früherkennung eines Tumors, der Bestätigung des Geschwulstverdaches und der Verlaufsbeobachtung.

Da im Harn auch desquamierte Zellen, besonders aus oberflächlichen Anteilen eines Tumors, ausgeschieden werden, ist der Urin, trotz allen Vorbehalten gegenüber seinem Milieu, für cytodiagnostische Maßnahmen geeignet. Immer wenn die Geschwulst in direkter Beziehung zum Lumen des ableitenden Harnsystems steht, können wir Tumorzellen bzw. Tumorzellverbände im Urin erwarten. (BUCHBERGER, BAUCHWITZ, PAPANICOLAOU, GÜTTER, HASCHEK u. a.). Dies umso mehr, weil ein solcher Tumor eine erhöhte Abschliffungstendenz aufweist (GÜTTER, HASCHEK und MEUSER). Diese abgeschlifferten Zellen ermöglichen durch ihre Charakteristica eine Diagnose. Von vorrangiger Bedeutung ist dabei die Beschaffenheit der Kernstruktur, Veränderungen der Zellgröße und Zellform, veränderte Färbbarkeit, die gestörte Proportion zwischen Zellkern und Zelleib und schließlich der Nachweis gehäufter Mitosen und Nucleoli.

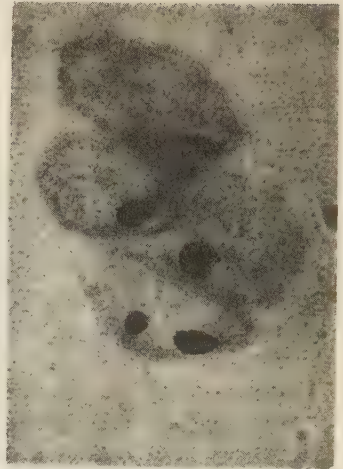
Die Feststellung der pathologischen Veränderungen an den Zellen wird nicht nur durch die lytischen Vorgänge bei sehr langem Aufenthalt im Harn, sondern auch dadurch erschwert, daß die verdächtigen Zellen in den Sedimentausstrichpräparaten weit voneinander entfernt liegen, so daß man eine größere Anzahl von Präparaten benötigt, und daß sie darüber hinaus durch die Sedimentation zum Teil zerstört werden (BUCHBERGER, BAUCHWITZ, PAPANICOLAOU, GÜTTER, HASCHEK, HANSCHKE u. a.). Wir erblicken aber den Vorteil

des Zellenfangverfahrens gerade in der Möglichkeit, die Nachteile der anderen, bisher gebräuchlichen Methoden zu vermeiden. Auf die Qualität der Zelldarstellung wurde bereits bei der Besprechung der Epithelien ausführlich hingewiesen, ebenso auf die völlig unschädliche physiologische Zellerfassung. Es bleibt noch hervorzuheben, daß durch die Fixation im Fibrinnetz ein Zellverlust unmöglich gemacht wird, wie er z. B. bei der Färbung der herkömmlichen Objektträgerausstriche von manchen Autoren befürchtet wird (FEENEY, POWDER, SOLOMON, HASCHEK, McDONALD, MARSHALL, FOOT u.a.). Somit können auch kleinste Harnmengen, die etwa durch Ureterenkatheterismus gewonnen wurden, untersucht werden. Da das abgeflachte Fibrinnetz die Größe eines Fünf- bis Zehnpfennigstückes hat, erübrigen sich größere Verschiebungen des Präparates auf dem Objektisch.

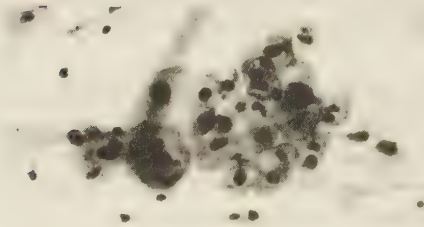
Die dem Text beigehefteten Bildbeilagen dienen zur Illustration der vorstehenden Ausführungen. Wir beschreiben die Bilder in der jeweils zugehörigen Legende.



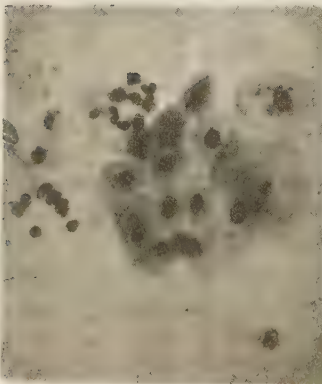
1: BEREITS GESCHÄDIGTE
ÜBERGANGSEPITHELIEN,
BAKTERIEN



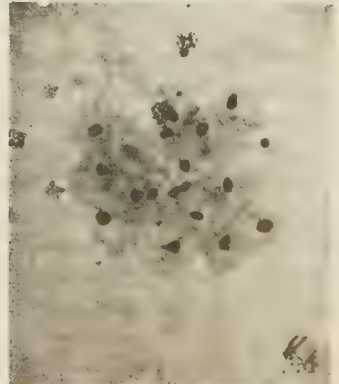
2: sogen. SUPERFIZIALZELLEN



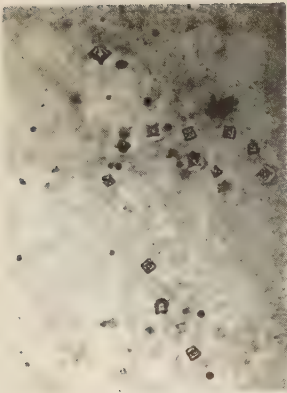
3: ÜBERGANGS-
EPITHELZELL-
VERBAND,
einige
LEUKOCYTEN



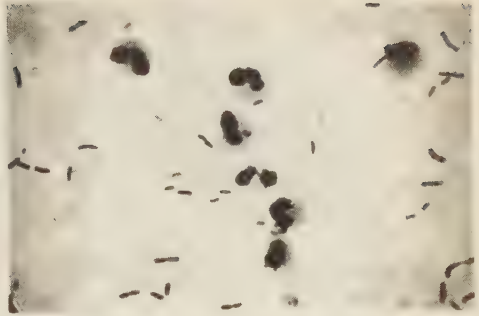
4: ÜBERGANGSEPIITHELZELLVERBAND
LEUKOCYTEN. BEI 11 UHR sog.
INTERMEDIÄRZELLEN



5: SUPERFIZIALZELLEN



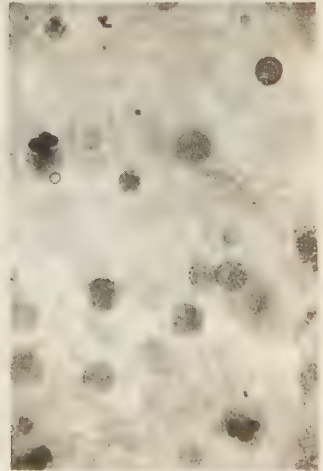
6: KRISTALLE im
ÜBERSICHTSBILD



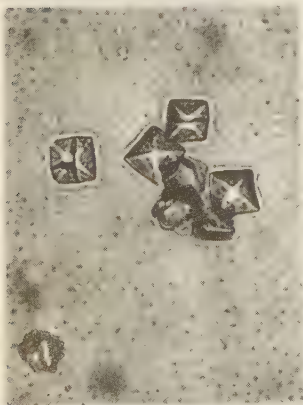
7: LEUKOCYTEN und BAKTERIEN



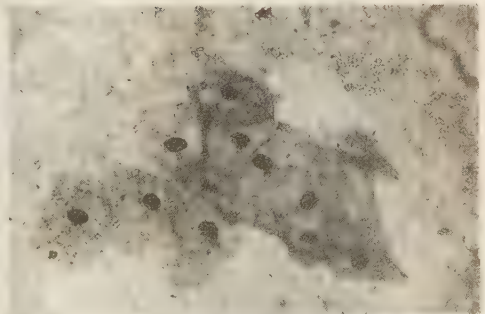
8: LEUKOCYTEN und
BAKTERIEN



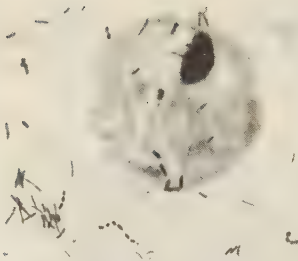
9: ERYTHROCYTEN



10: OXALATE



11: SUPERFIZIALZELLVERBAND und
URATE.



12: SUPERFIZIALZELLE

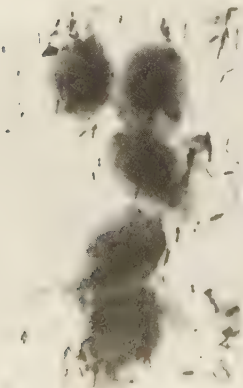


13: SUPERFIZIALZELLE

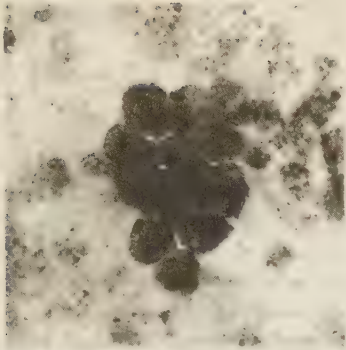


14: MASSIVE BAK-
TERIURIE.
IM SEDIMENT:
"vereinzelt
Bakterien"

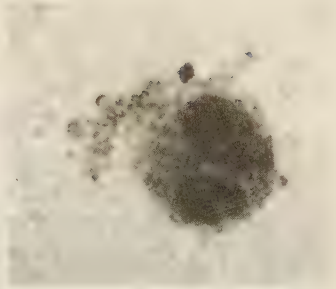
15: INTERMEDIÄRZELLEN,
BAKTERIEN



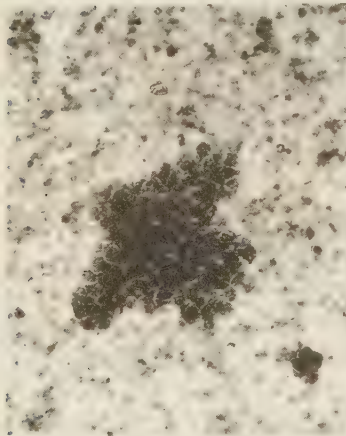
16: SPROSSPILZE, BAKTERIEN



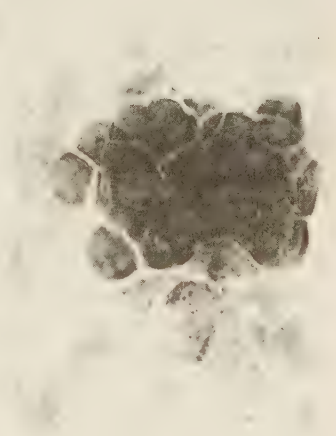
17



18

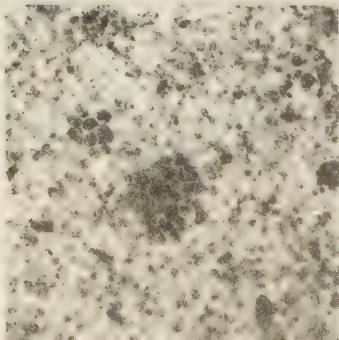


19



20

TUMORZELLEN und TUMORZELLVERBÄNDE (BLASEN-
PAPILLOM Abb. 17 - 21). Abb 22: EINBRUCH
EINES GENITAL-CA in die Harnblase.



DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit berichtet über die erstmalige Anwendung des Zellenfangverfahrens, das ursprünglich für die Liquordiagnostik entwickelt worden war, in der Diagnostik des Harnes. Die Diskussion wird sich daher mit dem vielfach angezweifelte diagnostischen Aussagewert des allgemein gebräuchlichen Harnsedimentes auseinandersetzen, kritische Stellungnahmen und Vorschläge zur Verbesserung berücksichtigen und die Möglichkeit und Zweckmäßigkeit neuer Methoden aufweisen; ferner wird sie den diagnostischen Wert einer sorgfältigen cytologischen Harnuntersuchung hervorheben und die Vorteile des Zellenfangverfahrens gegenüber anderen neuen Methoden erörtern.

In der Einleitung zu dieser Arbeit wurde bereits auf die historische Entwicklung der Harn diagnostik eingegangen, und es konnte gezeigt werden, daß man sich schon frühzeitig und anhaltend mit den Vor- und Nachteilen einer Diagnostik aus Sediment und Nativurin auseinandersetzte. LINNEWEH, RUPP, STANSFELD und WEBB bezweifeln, ob die üblicherweise angewendete Routineuntersuchung mit Hilfe des Sedimentes den diagnostischen Anforderungen gerecht wird. Das Sedimentationsverfahren des Harnes ist nach LINNEWEH "derartig fehlerhaft", daß es von ihm zugunsten der Untersuchung des Nativurins aufgegeben wurde. Er belürwortet die Untersuchung des frisch entleerten und un zentrifugierten Urins in einer Zellkammer nach Neubauer oder Fuchs-Rosenthal, wie sie von STANSFELD und WEBB angegeben worden ist. Dieser Auffassung gegenüber vertritt WILDBOLZ die Ansicht, man könne sehr wohl von der mikroskopischen Untersuchung des Harnsedimentes eine zumindest orientierende *q u a l i t ä t i v e*, nicht aber eine umfassend quantitative Bestimmung der dem Harn beigemengten Formelemente erwarten. Seiner

Meinung, man erfasse gerade mit dem zentrifugierten Sediment jene spärlichen Beimengungen von Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien, widersprechen die Ergebnisse von ADDIS, HAMBURGER, KERB, MERKER, FREI, RUPP u. a. Auch RUPP bewertet die Sedimentuntersuchung sehr skeptisch und kommt bei seiner umfassenden kritischen Untersuchung zu dem Ergebnis, daß das Sediment von einer Vielzahl von Faktoren beeinträchtigt wird, die gewöhnlich unberücksichtigt bleiben, aber seinen Aussagewert einschränken. Wir haben diese Fehlerquellen in Tab. 2 zusammengestellt (siehe folgende Seite) und ergänzten sie durch zusätzliche Mitteilungen aus dem Schrifttum (HANSCHKE, HALLMANN, LIPPMANN und REUBI). In der linken Spalte sind die Fehlerquellen zusammengefaßt, die sich auf die Sedimentuntersuchung beziehen.

BAUMBUSCH und LANGENDORF schlugen vor, die orientierenden Sedimentbezeichnungen wie "ganz vereinzelt", "vereinzelt", "mehrere" und "+, ++, +++" durch eine Zahlenangabe pro Gesichtsfeld zu ersetzen. Diese Form der Befundung fand vornehmlich bei der Harnuntersuchung in internen Kliniken Eingang. Trotzdem handelt es sich hierbei nicht um eine exakte quantitative Angabe. Denn RUPP konnte zeigen, daß das Sediment keinesfalls einem homogenen Urinkonzentrat entspricht, sowohl in qualitativer und insbesondere quantitativer Hinsicht. Bei seinen Proben, die er aus verschiedener Röhrchentiefe des sedimentierten Urins entnahm, fand er verschiedene, z. T. sehr differierende Befunde. Auch der erweiterte Versuch mit wechselnder Umdrehungsgeschwindigkeit ergab die gleichen Resultate. Er fand dabei die naheliegende Vorstellung, die höchste Zentrifugierungsgeschwindigkeit vermittele die stärkste Anreicherung der Formelemente an der tiefsten Stelle des Zentrifugenröhrchens, nicht bestätigt.

Tabelle 2: Fehlerquellen bei Untersuchung auf Formelemente des Urins mit Hilfe des einfachen ungefärbten Sedimentes im Vergleich zur Untersuchung bei Benützung einer Zählkammer und des Zellenfangverfahrens.

(+ = Fehlerquelle; - = keine Fehlerquelle)

Fehlerquellen	Routine Sediment- Untersuchung	Kammerzäh- lung im Na- tivorin	Zellen- fang- verfahren
1. Zellzerfall im Sammel- urin	+	-	-
2. Mechanische Schädigung beim Zentrifugieren	+	-	-
3. Ausgangsmenge des Urins	+	-	-
4. Osmolarität Viskosität	+	-	-
5. Dauer des Zentrifugierens	+	-	-
6. Durchmesser der Zentrifuge	+	-	-
7. Umdrehungs- geschwin- digkeit	+	-	-
8. Untersuchungs- menge	+	-	-
9. Verwechslungs- möglichkeiten bei der mik- roskopischen Untersuchung	+	+	-
10. Vergrößerung des Gesichtsfeldes	+	-	-
11. Reproduzier- barkeit, Ver- gleichbarkeit nach einiger Zeit	-	-	+
12. Bakterien- nachweis	+	+	-

Nach 3 Minuten Zentrifugierung einer Urinprobe bei 3000 Umdrehungen pro Minute waren in 6 cm Tiefe 10 Leukozyten/qmm nachweisbar; in 8 cm Tiefe desselben Sedimentes jedoch nur 3 Leukozyten/qmm beispielsweise.

Diese Befunde begründen berechtigte Zweifel an der Brauchbarkeit der Sedimentierung für eine richtige quantitative Aussage über den Zellgehalt des Urins. Diese Feststellungen lassen sich übrigens sehr eindrucksvoll durch eine Zusammenstellung bestärken, in der wir die individuell differierenden Methoden der Herstellung des Urinsedimentes bei verschiedenen Autoren angegeben haben. (Siehe Tab. 3 folgende Seite) Daraus kann ersehen werden, wie unterschiedlich die Anfertigung des Urinsedimentes gehandhabt wird.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch eine große Diskrepanz in der Auffassung über die mechanische Schädigung der Zellen bei der Sedimentierung besteht. HANSCHKE hält Umdrehungen über 800/Minute bereits für schädlich. Er versucht daher, die geringere Umdrehungszahl durch längere Zentrifugierungsdauer auszugleichen. Demgegenüber empfiehlt PAPANICOLAOU, die Urinproben 10 Minuten mit 20 000 Umdrehungen/Minute zu zentrifugieren! Genauere Untersuchungen über dieses Problem liegen aber in der einschlägigen Literatur noch nicht vor.

Die Tabelle 2 zeigt in ihrer zweiten Spalte, daß bei der im Schrifttum wiederholt geforderten Untersuchung des Nativurins (POSNER, RUPP, STANSFELD, WEBB, KERP, RAUMBUSCH, LANGENDORF, KREMLING) viele Fehlerquellen vermieden werden, die mit dem Vorgang der Sedimentierung verbunden sind. So darf

Tabelle 3: Angaben zur Herstellung eines Urinsedimentes verschiedener Autoren, persönlich befragter Ärzte und technischer Assistentinnen.

Untersucher	Menge Urin	Dauer des Zentrifugierens.	Anzahl der Umdrehungen
HANSCHKE	5 - 10 ml	15 min	800
HARRISON et al.	30 ml	5 min	--
ROFE	--	10 min	1,75 g
PAPANICOLAOU	40 ml	10 - 20 min	20 000
HAMBURGER et al.	10 ml	5 min	2 000
LITTLE	10 ml	5 min	3 000
HALLMANN (Lehrbuch)	--	--	mittlere Geschwindigkeit
BAUMBUSCH, LANGENDORF	gewonnene Harnmenge	kurze Zeit	im Spitzglas ruhig stehen lassen
BAUMBUSCH, LANGENDORF	10 - 20 ml	5 min	--
ALKEN, Hand- buch der Uro- logie	eine Probe des aufgeschüttelten Urins	---	--
DAUT, Mc DONALD	20 ml	5 min	15 000
GÜTTER und Mitarbeiter	spontane Urinmenge	5 min	mittlere Tourenzahl
FEENEY et al.	50 ml	--	langsam
HAZARD et al.	--	10 min	2 000
PRESTI et al.	100 ml	10 min	2 000
Mc CREA et al.	ein volles Zentrifugenröhrchen	15 min	1 500
WILDBOLZ, Lehr- buch der Uro- logie	--	--	zentrifugieren
SCHREINER	--	5 min	3 000
HENNING, Lehr- buch klin.Chem.	--	--	zentrifugieren oder stehen lassen
Dr.med.K.S.	Zentrifugenröhrchen	10 min	1 000
Dr.med.F.L.	Zentrifugenröhrchen	3 min	einmal voll aufdrehen
Dr.med.A.S.	Zentrifugenröhrchen	7 min	2 000 - 3 000
Assistentin	ein paar ml	3 - 5 min	1 000 - 2 000
Assistentin	Zentrifugenröhrchen	einige min	egal

man mit Recht annehmen, daß die Zellen besser erhalten sind. Eine Differenzierung wird dadurch gewiß erleichtert, allerdings besteht eine Verwechslungsmöglichkeit von Zellen, Hefen und Kristallen untereinander nach wie vor.

Sediment- und Nativurin schüttelt man auf in der Annahme, eine homogene Probe zu erhalten, in der der Nachweis der Formelemente geführt werden kann. Aber ein grundsätzliches Problem und Störquelle jeder irgendwie gearteten Urindiagnostik bedeutet die Aufschwemmung des Urininhaltes, denn eine unberechenbare Spontansedimentierung sowohl in Blase als auch dann im Reagenzglas wird immer stattfinden und nicht zu vermeiden sein. Zusätzlich kann keinerlei Aussage über Art und Ausmaß der Durchmischung des Harnes beim Urinieren selbst erfolgen. Indessen kann diese Fehlerquelle der Nativurinuntersuchung nicht als Nachteil angerechnet werden. Dagegen ist das von der geringen Menge der zu untersuchenden Probe anzunehmen, die ja pro Präparat lediglich ein Bruchteil eines Tropfens ist. Ausstrichpräparate oder gar Färbungen von Nativurin werden nicht angefertigt, weil die darin enthaltene Anzahl der Formelemente zu gering ist, um für eine cytologische Untersuchung und Beurteilung auszureichen.

Für einen zuverlässigen Bakteriennachweis etwa einer klinisch so bedeutsamen Restbakteriurie, ist das Sediment ungeeignet. Auch die Untersuchung des Nativurins ist nicht zuverlässig. Darüber liegen ausführliche Untersuchungen von verschiedenen Autoren vor (PHILOPOT, BEESON, JACKSON, SANFORD, LINNEWEH, RUPP, KASS). Die kritische Keimzahl im Urin liegt bei etwa 1000/ml. Im gramgefärbten Sedimentauststrichpräparat konnten jedoch bei dieser Keimzahl nur in 3 % positive Befunde erhoben werden (RUPP), und auch das Nativurinpräparat ergab unzulängliche

Aussagen; denn nach den Untersuchungen von KASS kann erst bei einer Keimzahl von 100 000/ml mit Sicherheit mit dem Nachweis von Keimen im Nativpräparat gerechnet werden. Im Urinsediment wird der Nachweis in 56 % erbracht, wenn 100 000 Keime/ml vorliegen. Wir fanden mit dem Zellenfangverfahren dagegen, wie schon gesagt, weitaus öfter Bakterien in einer nennenswerten Anzahl in unseren Präparaten. Dies dürfte sich mit den Befunden PHILLOPOT's decken, der mit einer Plattenaufgußmethode bei Männern in 34 % und bei Frauen in 86 % der Harnproben Bakterien entdeckte.

Dieser verbesserte Aussagewert des Zellenfangverfahrens im Hinblick auf Bakterienbefunde im Urin dürfte diagnostische Bedeutung haben. Denn dies ermöglicht beispielsweise eine aussagekräftige **V e r l a u f s - k o n t r o l l e** einer chronischen Pyelonephritis, oder erleichtert die diagnostische Untermauerung einer akuten Pyelonephritis, die ja nicht diagnostiziert werden soll ohne Bakterienbefund (WOLLHEIM). Da das bakterienhaltige Zellenfangpräparat nach GRAM gefärbt werden kann, vermag der gegenüber herkömmlichen Methoden weit zuverlässigere Bakteriennachweis sogar therapeutische Konsequenzen nach sich zu ziehen. Als Vorteil ist sicher anzusehen, daß für die Herstellung des Zellenfangpräparates Nativurin und nicht sedimentierter Urin verwendet wird. Es fallen damit alle dem Sedimentationsverfahren anhaftenden Nachteile weg (siehe Tab. 2, 3. Spalte).

Sofern lediglich eine routinemäßig orientierende Diagnostik den klinischen Anforderungen genügt, wird man selbstverständlich die Nativurin-Untersuchung durchführen, da sie einfacher und rascher zu handhaben ist. Benötigt man aber differenziertere Befunderhebungen, so wird man zweck-

mäßigerweise auf ein Zellenfangpräparat zurückgreifen. Dies insbesondere für die Differenzierung entzündlicher Erkrankungen und deren Verlaufsbeobachtung und vor allem für die Beantwortung cytologischer Fragen.

Die Cytodiagnostik hat - wie die Literatur beweist - zunehmende Bedeutung insbesondere für die Früherkennung blastomatöser Prozesse gewonnen. Die Möglichkeit, die Formelemente mit Färbemethoden exakt zu differenzieren, bedeutet eine erhebliche Erweiterung der Diagnostik. Die Anfertigung eines gefärbten Präparates ist aber nur dann sinnvoll, wenn die zu färbenden Formelemente in ausreichender Zahl und ungeschädigt vorhanden sind. Färbungen werden heute in der Urindiagnostik nur noch in Verbindung mit der Cytodiagnostik erörtert, wobei SUPPAN betont, daß es keine Idealfärbung gibt, die sämtliche Zellbestandteile gleich gut sichtbar macht. Auf Für und Wider dieser und jener Färbung soll in dieser Diskussion nicht näher eingegangen werden. KOSS und SUPPAN sind der Ansicht, daß es wesentlicher ist, mit einer Standardmethode Erfahrungen zu erlangen, als bei den feststehenden Kriterien für Zellatypien mit verschiedenen Färbungen zu operieren. Im allgemeinen findet die Methode nach PAPANICOLAOU Anwendung. HAZARD, Mc CORMACK und BELOVICH bevorzugen eine modifizierte Toluidinblau-Färbung; GÜTTER, HASCHEK und MEUSER ziehen eine von WOOLNER und Mc DONALD angegebene Methode vor. DAUT und Mc DONALD benützen neben der Methylenblau-Färbung auch die nach PAPANICOLAOU, welche von DIMETTE, SPOAT, KLINT, PRESTI, WEYRAUCH, BUNGE und HANSCHKE unverändert übernommen wurde. SUPPAN und ZIMMER bevorzugen unter Hinweis auf MULHOLLAND die panoptische Färbung nach PAPPENHEIM. Während diese Färbungen alle auf das Zellenfangverfahren grundsätzlich angewendet werden können, kommt die von THREADGOLD, BAHR, BLOOM und FRIEDBERG

in die Cytologie eingeführte Fixierung mit Osmiumteroxyd dafür nicht in Betracht, da sich das Fibrinnetz mit dem OsO_4 störend tingiert.

HANSCHKE und HITSCHOLD teilen ferner Erfahrungen in der urologischen Cytodiagnostik mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie mit. Diese Methode wurde von ARMSTRONG entwickelt und von BERTALANFFY erstmals zur exfoliativen Krebsdiagnose in der Urologie verwendet. Man benötigt zu diesem Verfahren aber eine teure technische Zusatzeinrichtung zu einem entsprechenden Mikroskop, so daß die Methode auf einige interessierte Kliniken beschränkt bleibt. Auch diese Färbetechnik kann zur Cytodiagnostik mit Hilfe des Zellenfangverfahrens keine Anwendung finden, denn es treten dabei fluoreszenzoptische Effekte auf.

BUNGE, KRAUSHAAR, BUCHBERGER, BAUCHWITZ, HANSCHKE, GUTTER, HAZARD, DIMETTE und FEENEY befassen sich insbesondere mit den zytomorphologischen und zytodynamischen Eigenschaften sowohl der gesunden, als auch der maligne entarteten Epithelzelle des Harntraktes. Üblicherweise wird dazu ein S e d i m e n t a u s s t r i c h benutzt; die Verwendung des Nativurins kommt hierbei nicht in Frage. Die anhand der Tab. 2 und 3 getroffenen Aussagen über die Wertschätzung des Urinsedimentes verdeutlichen, wie sehr Fortschritte in Richtung einer zuverlässigeren Cytodiagnostik (Differenzierung von typischen und atypischen Blasenpapillomen, sowie Karzinom und hypernephroidem Karzinom im wesentlichen) von der Anwendung eines Verfahrens abhängen, das sich einer anderen Methode bedient. Das heißt ein Fortschritt in der Cytologie scheint augenblicklich in erster Linie von verfahrenstechnischen Problemen abzuhängen.

In dem Abschnitt, der über eigene Ergebnisse mit dem Zellenfangpräparat berichtete, haben wir die Qualität der dargestellten Zellen betont und darauf hingewiesen, daß mit diesem Verfahren Zellschädigung und Zellverlust vermieden werden, die PAPANICOLAOU, FOOT, HOLMQUIST, SEIBOLD, PRESTI und SOLOMON bei den herkömmlichen Sedimentausstrichen als außerordentlich bedauerlich bezeichnen. Desgleichen hielten wir es für vorteilhaft, daß das Fangpräparat als kompaktes Gebilde auf k l e i n e m Raum einen ausgezeichneten Vergleich verdächtiger Zellen ermöglicht. Ferner vermeidet das Zellenfangpräparat Zellschädigung durch Austrocknung, wie sie von vielen Autoren beim Sedimentausstrich gefürchtet wird. (MARSHALL, FOOT, SILBERBLATT und PRESTI). SOLOMON und Mitarbeiter versetzen, um Zellschädigungen durch Austrocknen zu verhindern, den frischen Urin so rasch wie möglich mit der gleichen Menge 10 %iger Formalin-Lösung; WITTE, Mc CREA, ROFE und DAUT fügen zur Urinprobe sofort nach Erhalt 95 %igen Äthylalkohol hinzu, um dadurch die Zellen möglichst vollständig zu fixieren. PAPANICOLAOU betont die Bedeutung der Fixierung des mit einem Zentrifugat angefertigten Ausstrichpräparates durch 95 %igen Alkohol. Aufgrund der bereits eingehend geschilderten einwandfreien Zellbefunde erübrigen sich diese Maßnahmen bei der Zellenfangmethode, denn das Fibrinnetz enthält genügend Flüssigkeit, um sie aufzuhalten. Damit entfällt aber auch die Notwendigkeit besonderer Fixierungsverfahren.

Auch ein Verlust von Zellen beim Vorgang des Ausstreichens, wie er von HANSCHKE hervorgehoben wird, tritt beim Zellenfangpräparat nicht auf.

Alle bisher genannten Autoren, die sich mit der Cytodiagnostik des Harnsystems beschäftigen, bedienen sich dabei des Sedimentes, das auf einen oder mehrere Objektträger ausgestrichen wird. SOLOMON, AMELAR, HYMAN, CHAIBAN und EUROPA sind unseres Wissens die einzigen, die die Nachteile dieses Verfahrens zu umgehen suchten. Diese Nachteile wurden mehrfach betont: Unzulänglichkeit der Sedimentation selbst, Zellverlust beim Färben, zusätzliche Zellschädigung durch Austrocknen und Zellverluste durch das Ausstreichen. SOLOMON und Mitarbeiter benützen bei ihrem Verfahren ein sogenanntes Millipore-Filter. Der mit gleicher Menge 10 Ciger Formalin-Lösung versetzte Urin wird darüber ausgegossen. Durch mehrmaliges Filtrieren des Urins erreicht man eine Zellanreicherung auf dem Filter, dessen Ultrastruktur aus Poly-Cellulose-Estern besteht und durchsichtig ist. Die Anfärbung des Präparates erfolgt nach einer eigenen angegebenen Färbung oder nach PAPANICOLAOU. Innerhalb der von uns übersehenen Literatur ist dieses Verfahren das einzige, das sich nicht in erster Linie von der cytologischen, sondern der verfahrenstechnischen Seite her um eine *q u a l i t a - t i v e A u f w e r t u n g* der Urindiagnostik bemüht; es hat daher dasselbe Anliegen wie das Zellenfangverfahren. Mitteilungen über Ergebnisse mit dem Millipore-Filter-Verfahren sind bisher nur vereinzelt in der amerikanischen Literatur zu finden (POWDER et al.). Eine Diskussion scheint uns daher verfrüht.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand einer größeren Anzahl von Präparaten wurde geprüft, ob das "Zellenfangverfahren" in der Urindiagnostik anwendbar ist.

Das Verfahren ermöglicht es, die in einer Urinprobe enthaltenen Formelemente, insbesondere Zellen, Bakterien und Salze, schonend und vollzählig zur Darstellung zu bringen. Methodisch unterscheidet es sich grundsätzlich von den bisherigen Zentrifugier- und Sedimentationsverfahren. Die korpuskulären Bestandteile werden mit Hilfe eines feinmaschigen, in der Harnprobe erzeugten Fibrinnetzes erfaßt und festgehalten. Dazu ist es notwendig, den Urin zuvor mit Hilfe von 0,1 n NaOH bzw. 1 %iger Essigsäure auf das zur Reaktion notwendige pH-Optimum von etwa 7,4 einzustellen. Die pH-Kontrolle erfolgt zweckmäßigerweise mit einem mehrstufigen pH-Papier; auf die Notwendigkeit einer optimalen Reaktionstemperatur von 37° C wird hingewiesen. Das auf den Objektträger gebrachte Fibringerinnsel verliert durch die Eigenschwere des aufgelegten sauberen Objektträgers Flüssigkeit, und es verbleibt ein flachgedrücktes Netz, das alle Formelemente enthält. Die Färbung und dazu nötige Fixierung erfolgt grundsätzlich wie bei einem Ausstrichpräparat. Erfahrungsgemäß hat sich die panoptische Färbung nach PAPPENHEIM am besten bewährt.

Die Darstellung der normalen wie auch der entarteten Zellen gelingt einwandfrei. Es werden die normalerweise im Urin vorkommenden Zellelemente beschrieben und mit dem Verfahren erarbeitete Befunde werden bildlich (Mikrofoto) belegt.

Die in der Urindiagnostik herkömmlichen Verfahren, wie die Untersuchung des Sedimentes und des Nativurins, werden eingehend auf ihren diagnostischen Aussagewert hin besprochen, und es wird erörtert, welche Bedeutung dem Zellenfangverfahren in der Urindiagnostik - besonders in der Urologie - zukommen kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- ADDIS, T.: The Number of Formed Elements in the Urinary Sediment of Normal Individuals.
Journ. Clin. Invest. 2, 409 (1925)
- ALFTERMANN, F.: Die klinische Bedeutung der bakteriologischen Harnuntersuchung.
Zschr. Urol. Sonderheft 286 (1949)
- ALKEN, C. E.,
V. W. DIX,
H. M. WEYRAUCH,
E. WILDBOLZ: Handbuch der Urologie, 1. Auflage
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- ALKEN, C.: Leitfaden der Urologie.
2. Auflage. G. Thieme-Verlag,
Stuttgart 1965.
- AMELAR, R. D. siehe SOLOMON
- ARMSTRONG, J. A.: Histochemical Differentiation of Nucleide Acids by Means of induced Fluorescence.
Exp. Cell. Res. 11, 640 (1956)
- BAHR, G. F.,
G. BLOOM,
E. JOHANNSON: Further Studies on Fixation with Osmium Tetroxide.
Z. Zellforsch. Abtl. Histochem. 1, 113 (1958)
- BAUMBUSCH, F.,
H. LANGENDORF: Chemie und Formbestandteile des normalen Urins.
Urol. 2, 391 (1961)
- BAUCHWITZ, M. A.: siehe BUCHBERGER
- BEESON, P. B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis.
Yale J. Biol. Med. 28, 81 (1955)
- BEHRE, J. A.,
W. MUELBERG: A Stain for Urinary Casts.
J. Lab. and Clin. Med. 22, 853 (1937)
- BELOVICH, D.: siehe HAZARD.

- BERTALANFFY, F. D.: Zur Zytodiagnostik des Krebses: Fluoreszenzmikroskopie mit Akridin-Orange-Färbung. Triangel (Sandoz) 5, 152 (1961)
- BERTALANFFY, F. D.: Diagnostic Reliability of the Akridinorange Fluorescence Mikroscope Method for Cytodiagnosis of Cancer. Cancer Res. 21, 422 (1961)
- BERTALANFFY, F. D.: Akridin-Orange, Fluorescence Microscope Procedure. J. Amer. Coll. Med. Techn. 1, 4 (1962)
- BIE, W.: Färbung von Harnsedimenten. Münch.med.Wschr. 59, 2586 (1912)
- BRÜCKEL, K. W.: Zum Nachweis von Harnwegsinfektionen mit Hilfe eines Wasserstoffakzeptors. Med. Welt 17, 939 (1966)
- BÜTTNER, H.: Fehler bei der Ausführung und Beurteilung von Laboruntersuchungen. Dtsch.Med.Wschr. 88, 1050 (1963)
- BUCHBERGER, H.-G.,
M. A. BAUCHWITZ: Exfoliativecytologische Untersuchungen am Harnsediment beim Blasenkarzinom und ihr Wert als klinische Methode. Urol. int. 16, 139 (1963)
- BUCHBERGER, H.-G.,
M. A. BAUCHWITZ: Zur Cytodiagnostik in der Urologie. Ärztl. Mittlg. 6, 309 (1963)
- BUNGE, R. G.,
O. F. KRAUSHAAR: Abnormal Renal Cytologie. J. Urol. 63, 464 (1950)
- BUNGE, R. G.: Exfoliative Cytologie of Transitional Cell Carcinoma. J. Urol. 67, 740 (1952)
- BUNGE, R. G.,
O. F. KRAUSHAAR: An Early Renal Malignancy, diagnosed Preoperatively. J. Urol. 63, 475 (1950)
- CHAIRAN, R.: siehe SOLOMON
- CHUTE, R.,
D. W. WILLIAMS: Experience with the Smear of Exfoliated Cells in the Urine in the Diagnosis of Cancer in the Genito-Urinary Trakt: a Preliminary Report. J. Urol. Balt. 59, 604 (1948)

- DAUT, R. V., and
J. R. Mc DONALD:
Diagnosis of Malignant Lesions of
Urinary Tract by Means of Microscopic
Examination of Centrifuged Sediment.
Proc.Staff. Meet. Mayo Clin. 22,
382 (1947)
- DIMETTE, R. M.,
H. F. SPOAT,
CH. R. KLIMT:
Examination of Smears of the Urina-
ry Sediment for Detection of neoplasms
of Bladder.
Amer.J.clin.Path. 25, 1032 (1955)
- DIX, v.W.:
siehe ALKEN
- DOC GEIGY W.:
Wissch. Tab. 6. Aufl. 1956.
- EUROPA, D.:
siehe SOLOMON
- FEENEY, M. J.,
R. B. MULLENIX,
R. S. PRENTISS,
P. L. MARTIN,
T. A. SLATE:
Cytological Studies of the Urine:
Preliminary Report.
J. Urol. 79, 589 (1958)
- FERGUSON, F.:
The Diagnosis of the Tumors of the
Bladder, by Microscopic Examination.
Proc. N.Y. Path. Soc., Meeting of
April 27, 71 (1872)
- FERRY, J. D. and
P. H. MORRISON:
Preparation and properties of serum
and plasma proteins. VII. The conver-
sion of human fibrinogen to fibrin
under various conditions.
J. Amer. chem. Soc. 69, 388 (1947)
- FISCHLER, F.:
Anleitung zur Harnuntersuchung.
3. Aufl. München 1956, Bergmann-Verlag
- FOOT, N. C.,
G. N. PAPANICOLAOU,
N. D. HOLMQUIST,
J. F. SEYBOLD:
Exfoliative Cytologie of Urinary
Sediment: Review of 2829 Cases.
Cancer 11, 127 (1958)
- FOOT, N. C.,
G. N. PAPANICOLAOU:
Early Renal Carcinoma in Situ
Detectet by Means of Smears of Fixed
Urinary Sediment.
J.A.M.A. 139, 356(1949)
- FREY, J.:
siehe KERP
- FRIEDLÄNDER, E.:
Die Alizarinfärbung des Urinsedi-
mentes als Diagnostikum in der Inneren
Medizin.
Dtsch.Med.Wschr. 48, 1035 (1922)

- GÜTTER, W.,
H. HASCHEK,
H. MEUSER:
Die cytologische Diagnose maligner Tumoren des Harntraktes.
Zschr.Urol. 5/6, 218 (1950)
- GÜTTER, W.,
H. HASCHEK:
Über Erfahrungen in der zytologischen Färbetechnik von Prostatasekret- und Harnsedimentauststrichen.
Mikroskopische und chemische Beiträge zum Krebsproblem, 3. Sonderband, Mikroskopie, Fromme-Verlag Wien 1949.
- HALLMANN, L.:
Lehrbuch der klinischen Chemie und Mikroskopie.
10. Aufl., G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.
- HAMBURGER, J.,
G. MATHE,
J. de VERDIZIER:
Note sur une méthode de numération des éléments figurées de l'urine.
Ann.biol.clin. 8, 627 (1950)
- HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie.
24-25.Auflage, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag 1957.
- HANSCHKE, H.-J.:
Die zytologische Differenzierung von Geschwülsten der Harnblase.
S.Ä.B. 9, 429 (1963)
- HANSCHKE, H.-J.:
Zytologische und histologische Untersuchungen bei operativen Eingriffen an Geschwülsten der Harnblase.
Urol. 4, 69 (1965)
- HANSCHKE, H.-J.,
D. HITSCHOLD:
Urologische Zytodiagnostik mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie.
Urol. int. 18, 137 (1964)
- HANSCHKE, H.-J.,
M. LITOS,
D. HITSCHOLD:
Zytologische Befunde an Harnsedimenten nach Fixierung mit Osmiumtetroxyd.
Urol.int. 16, 353 (1963)
- HANSCHKE, H.-J.,
M. LITOS:
Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten der urologischen Zytodiagnostik.
Urol. 1, 83 (1962)
- HARRISON, J.-H.:
siehe STANSFELD

- HARRISON, J.-H.,
T. W. BOTSFORD,
M. R. TUCKER:
Use of the smear of the sediment
in diagnosis and management of the
neoplasms of the kidney and the
bladder.
Surg. Gynec. and Obst. 92, 129 (1951)
- HASCHEK, H.:
siehe GÜTTER
- HAZARD, J. B.,
C. I. Mc CORNACK,
D. BELOVICH:
Exfoliative cytologie in the urine
tract with special reference to
neoplasms of the urinary tract:
Preliminary report.
J. Urol. 78, 182 (1957)
- HENNING, N.:
Klinische Laboratoriumsdiagnostik
2. Auflage, München-Berlin,
Urban und Schwarzenberg-Verlag 1960
- HINSBERG, K,
K. LANG:
Medizinische Chemie
4. Auflage, München 1960, Berlin-Wien
Urban und Schwarzenberg-Verlag.
- HITSCHOLD, D.:
siehe HANSCHKE
- HOPPE-SEYLER-
THIERFELDER:
Handbuch der physiologischen und
pathologischen Analysen.
10. Auflage, Berlin 1953, Bd. 5
Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag
- HYMAN, R. M.:
siehe SOLOMON
- JACKSON, G. G.,
H. G. GRIEBEL:
Pathogenesis of renal infection.
Arch. intern. Med. 100, 692 (1957)
- KAKOWSKY, A.:
Zur Methodik der Zählung organischer
Harn-elemente.
Dtsch.med.Wschr. 51, 173 (1910)
- KASS, E. H.:
Chemotherapeutics and antibiotic
drugs in the management of infections
of the urinary tract.
Amer. J. Med. 18, 764 (1955)
- KASS, E. H.:
Bacteruria and diagnosis of infections
of the urinary tract with observation
of the use of methionine as an urinary
antiseptic.
Arch. intern. Med. 100, 709 (1958)

- KAYE, M.: A peroxydase-staining procedure for the identifikation of polymorphnuclear leucocyte-casts in the urinary sediment.
Medical intell. 258, 1301 (1958)
- KELLER, H.: Zur Behandlung der kindlichen Pyurie.
Kinderärztl.Prax. 4, 145 (1952)
- KERP, L.,
H. MERKER,
J. FREY: Über Methodik und diagnostischen Wert eines Zählverfahrens für geformte Harnbestandteile.
Klin.Wschr. 34, 1147 (1956)
- KLIMT, CH. R.: siehe DIMETTE
- KOCH, R.: Zur Morphologie der normalen und der krebsig veränderten Epithelzelle.
In: Patho- und Physiologie der Krebszelle.
Gebh.undGyn. 137, 113 (1952)
- KOSS, G.: Die zunehmende Bedeutung der Zyto-
diagnostik.
Krebsarzt 17, 195 (1962)
- KRAUSHAAR, O. F.: siehe BUNGE
- KREMLING, H.: Über Pyelitis gravidarum.
Münch.med.Wschr. 1026, (1953)
- KREMLING, H.: Zur Frage der Entleerungsstörungen im
Harnsystem bei Gravidität.
Gebh. und Frauenhkl. 12, 1020 (1952)
- KREMLING, H.: Die chronische Cystitis als Ausdruck
gynäkologischer Krankheiten.
Münch.med.Wschr. 94, 2217 (1952)
- KUSCHKE, E.: persönliche Mitteilung
- LAMPEN, F.: Wege zur Frühdiagnose der chroni-
schen Pyelonephritis.
Med. Welt 16, 904 (1964)
- LANGENDORF, H.: siehe BAUMBUSCH

- LINNEWEH, F.: Quantitative Diagnostik und Therapie-
kontrolle der Harnwegsentzündungen.
Z. Kinderheilk. 8, 567 (1957)
- LINNEWEH, F.: Zur Klinik der Harnwegsinfektion.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957)
a) 369 - 372
b) 438 - 442
c) 499 - 504
d) 765 - 767
- LIPPMANN, R. W.: Urine and urinary sediment.
2 edit. Charles C. Thomas Publisher
Springfield, Illinois USA 1964
- LIPSCHÜTZ, B.: Ergebnisse cytologischer Unter-
suchungen an Geschwülsten.
XV. Mittlg. Z. Krebsforschung 34, 300
(1931)
- LITOS, M.: siehe HANSCHKE
- LITTLE, P. J.: Urinary white cell excretion.
LANCET 1, 1149 (1962)
- LOPEZ CARDOZO P.: Clinical cytologie using the May-
Grünwald-Giemsa stained smear.
L. Stafleu, Leyden 1954
- LUDDEN, T. E.,
J. R. Mc DONALD: Diagnosis of tumors of kidney by
cytologic investigation of urinary
sediment.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin.
22, 386 (1947)
- LUTZEYER, W.: Eine vereinfachte Methode der ex-
foliativen Cytodiagnostik.
Vortr. X.Tag.Nordrh.-Westf.-Ges.Urol.
Düsseldorf 12/13, 6 (1964)
- MALBIN, B.: siehe STERNHEIMER
- MARSHALL, V. F.: siehe PAPANICOLAOU
- MARSHALL, V. F.: siehe ROLAND
- MARSHALL, V. F.: siehe SCHMIDLAPP

- MASTERS, P. L.: Urinary changes in infections of the urinary tract in childhood. Guy's Hosp. Rep. 102, 76 (1953)
- MATHE, G.: siehe HAMBURGER
- Mc CORNACK, L. J.: siehe HAZARD
- Mc CREA, L. E.: Silicone flotation: a more accurate methode for the isolation of exfoliated malignant cells of carcinoma in the urinary tract: a preliminary report. J. Urol. 85, 1006 (1961)
- Mc DONALD, J. R.: siehe DAUT und LUDDEN
- MERKER, H.: siehe KERP
- METTENHEIM, H.: Zur Klinik der infektiösen Erkrankungen der ableitenden Harnwege i. Kindesalter Mschr. Kinderheilk. 42, 338 (1929)
- MEUSER, H.: siehe GÜTTER
- MICHEL, K.: Die Mikrosphotographie 1. Aufl. Springer-Verlag, Wien 1957
- MOELLER, J.: persönliche Mitteilung
- MOELLER, J.,
A. BEDÖ: Die Phenylsulfonphtaleinausscheidung als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr. 7, 1125 (1952)
- MORRISON, P. H.: siehe FERRY
- MÜLLER,
SEIFERT,
H. v. KRESS: Taschenbuch der med.-klin. Diagnostik. 67. Auflage München, Bergmann-Verlag 1959
- MUERKE, R. C.,
R. M. KARK,
C. L. PIRANI: Biopsie of the kidney in the diagnosis and management of renal decease. New Engl. J. Med. 253, 537 (1955)
- MULHOLLAND, S. W.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 6, 733 (1931) zit. in ZIMMER: Angewandte Zytologie außerhalb der Gynaecologie. Dtsch. Ges. wes. 18, 936 (1963)

- NAIB, Z. M.: siehe POWDER
- NAIB, Z. M.,
I. D. YOUNG,
P. I. PHILIPPIDIS: Exfoliative Cytologie of a primary
fibrosarcoma of the kidney
J. urol. 90, 386 (1963)
- PAPANICOLAOU, G. N.: Cytologie of urine sediment in
neoplasm of the urinary tract.
J. urol. 57, 375 (1947)
- PAPANICOLAOU, G. N.: Diagnostic value of exfoliated cells.
J. A. M. A. 131, 372 (1946)
- PAPANICOLAOU, G. N.,
V. F. MARSHALL: Urine sediment smears as diagnostic
procedure in cancers of urinary
tract.
Science 101, 519 (1945)
- PHILIPPIDIS, P. I.: siehe NAIB
- PHIPOT, U. B.: The bacterial flora of urine specimens
from normal adults.
J. urol. Balt. 75, 562 (1956)
- POSNER, C.: Diagnostik der Harnkrankheiten.
1. Aufl. A. Hirschwald, Berlin 1894
- POSNER, C.: Die diagnostische und prognostische
Bedeutung der Harnsedimente nach
neueren Anschauungen.
C. Marhold-Verlag Halle a.d.Saale 1912
- POSNER, C.: in C. NEUBERG: Der Harn
1. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1941
- POSNER, C.: Dtsch.med.Wschr. 3, 173 (1911)
zit. in RUPP (Diskussionsbeitrag
von POSNER)
- POWDER, J. R.,
Z. M. NAIB und
J. D. YOUNG: Cytological examination of the urine
sediment as an aid to diagnosis of
epithelial neoplasms of the upper
urinary tract.
J. urol. 84, 666 (1960)
- PRESTI, I.,
H. M. WEYRAUCH: Papanicolaou examination of urine
in diagnosis of urinary cancer as
a test in mass screening.
J. urol. 73, 430 (1955)

- QUENSEL, U.: Zur Frage der Zytodiagnostik
seröser Höhlen.
Acta med. Scand. 68, 427 (1928)
- QUENSEL, U.: Untersuchungen zur Morphologie des
Harnsedimentes bei Krankheiten der
Niere und der Harnwege und über die
Entstehung von Harnzylindern.
Nordiska Bokhandel, Stockholm 1918
(zit. in GÜTTER)
- RAASCUOU, F.: Studies on chronic Pyelonephritis.
1. Auflage E. Munsdaard Kopenhagen
1948.
- REUBI, F.: Nierenkrankheiten.
1. Auflage med. Verlag H. Huber
Bern 1960
- ROFE, Ph.: The cells of normal human urine.
A quantitative and qualitative study,
using a new method of preparation.
J. clin. Path. 8, 391 (1961)
- ROLAND, S. J.,
V. P. MARSHALL: The reliability of the Papanicolaou-
technique when cancer cells are found
in the urine.
Surg.Gyn.andObst.98, 41 (1957)
- RUPP, W.: Kritik der zytologischen Harndiag-
nostik.
Arztl. Wschr. 14, 113 (1959)
- SAHLI, H.: Lehrbuch der klinischen Unter-
suchungsmethoden.
6. Aufl. Bd. 2, F. Deuticke Wien 1920
- SANDERS, W. R.: Cancer of the bladder.
Edinbgh.med.J. 111, 273 (1864)
- SANDFORD, J. P.,
C. B. FAVOUR,
F. H. MAO,
J. H. HARRISON: Evaluation of the positive urine
culture; an approach to the
differentiation of significant bacteria
from contaminants.
Amer.J.Med. 20, 88 (1956)
- SANDKUHLER, St.: siehe STREICHER
- SAYK, J.: Zytologie der Zerebrospinalflüssig-
keit.
1. Aufl. VEB Fischer, Jena 1960

- SCHALTENBRAND, G.: Die Produktion und Zirkulation des Liquor und ihre Störungen. Hdb. Neurol. Bd. 1, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957, S. 91
- SCHMIDLAPP, C.
V. MARSHALL: The diagnostic value of urinary sediment: review based on the Papanicolaou method. N.Y.St.J.Med. 50, 56 (1950)
- SCHREINER, G. E.: The identification and clinical significance of casts. A.M.A.Arch.int.Med. 99, 356 (1957)
- SCHÜMMELFELDER, N.: Die mikroskopische Diagnostik bösartiger Geschwülste. Mittlgs.Dienst GBK Nordrh.-Westf. 2, 457 (1962)
- SEYDERHELM, R.: Die Urinsedimente. in: LICHTENBERG, VOELKER, WILDHOLZ, Handbuch der Urologie, 1. Aufl. S. 588, Springer-J.-Verlag, Berlin 1926
- SILBERBLATT, J. M.: Exfoliative cytology as a screening test for urinary tract malignancy. Bull.N.Y.Acad.Med. 29, 889 (1953)
- SIMON, G.,
H. SCHRÖER: Ein neues Verfahren zur vollständigen Erfassung der im Liquor cerebrospinalis vorhandenen Zellen (Zellenfangverfahren). Arch.Psych.u.Ztschr.f.d.ges.Neurol. 204, 74 (1963) und: Ärztl.Lab. 12, 88 (1966)
- SOLOMON, C.,
J. M. SILBERBLATT,
R. M. HYMAN: Comparison of dry smear technics with wet technics for cytologie study of urine. Amer.J.clin.Path. 27, 601 (1957)
- SOLOMON, C.,
R. D. AMELAR,
R. M. HYMAN,
R. CHAIBAN,
D. EUROPA: Exfoliated cytologie of the urinary tract: a new approach with reference to the isolation of cancer cells and the preparation of slides for study. J. Urol. Balt. 80, 374 (1958)
- SPOAT, H. F.: siehe DIMETTE
- STAEHLER, W.: Klinik und Praxis der Urologie. Band 2, 1. Aufl. Thieme-Verlag 1959 Stuttgart

- STANSFELD, J. M.,
J. K. G. WEBB: Observations on pyuria in children.
Arch.Dis.Childh. 28, 386 (1953)
- STERNHEIMER, R.,
B. MALBIN: Clinical recognition of pyelonephri-
tis with a new stain for urinary
sediment.
Amer.J.med. 14, 312 (1951)
- STÖHR, Ph.,
v.MÖLLENDORF,
K. GOERTTLER: Lehrbuch der Histologie und der
mikroskopischen Anatomie des Menschen.
29. Auflage, G. Fischer-Verlag
Stuttgart 1963.
- STREICHER, H. J.,
St. SANDKÜHLER: Klinische Zytologie. Grundriß der
allgemeinen Zytologie und Zyto-
diagnostik.
1. Auflage, G. Thieme-Verlag
Stuttgart 1953
- SUPPAN, A.: Über den Wert der Zytodiagnostik für
die Urologie.
Urol.int. 12, 307 (1961)
- VAHLENSIECK, W.: Zur medizinischen Begutachtung haft-
pflichtrechtlicher Fragen im Zu-
sammenhang mit der urologischen Unter-
suchung.
Urol. 2, 400 (1961)
- VERDIZIER, de J.: siehe HAMBURGER
- WEYRAUCH, H. M.: siehe ALKEN
- WEYRAUCH, H. M.: siehe PRESTI
- WILDBOLZ, E.: siehe ALKEN
- WILDBOLZ, E.: Lehrbuch der Urologie
4. Aufl. Springer-Verlag Berlin 1959
- WOLLHEIM, E.: Glomeruläre und tubuläre Nierener-
krankungen. Internationales Nieren-
symposion Würzburg 1960 (Hrsg.)
G. Thieme-Verlag Stuttgart 1962
- WOLLHEIM, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen
der Niere.
Ver.Dtsch.Ges.Inn.Med. 58, 211 (1952)

WOOLNER, L. B.,
I. R. Mc DONALD:

Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 22, 369
(1942)
zit. in: GÜTTER, HASCHEK, MEUSER

YOUNG, J. D.:

siehe POWDER und NAIB

ZEMANSKY, A. P.:

The examination of fluids for tumor
cells. An analysis of 113 cases
checked against subsequent examination
of tissue.
Amer.J.Med.Sci.175, 489 (1928)

ZIMMER, S.:

Angewandte Cytologie außerhalb der
Gynäkologie.
Dtsch.Ges.-Wes. 18, 936 (1963)

Herrn Professor Dr. med. G. S i m o n
danke ich herzlich für die Überlassung des
Themas und seine Anregungen bei der Be-
arbeitung.

Herrn Professor Dr. med. J. G e r l a c h
sage ich meinen freundlichen Dank für die
Übernahme des Korreferates.

LEBENS LAUF

Als drittes von vier Kindern wurde ich am 1. Oktober 1941 als Sohn des Dentisten Alfred Barabasch und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Barth in Ettlingen geboren.

Hier in meiner Vaterstadt besuchte ich von 1948/49 bis 1951/52 die Volksschule und trat anschließend in das Gymnasium Ettlingen ein. Dort bestand ich am 25.3.1961 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1961 begann ich in Freiburg/Br. mit dem Studium der Zahnmedizin. Einem Antrag auf Studienwechsel für Medizin wurde vom Innenministerium Baden-Württemberg am 18.12.1961 stattgegeben. Am 2.10.1962 legte ich daraufhin die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 20.4.1964 die ärztliche Vorprüfung in Freiburg ab. Während der klinischen Semester studierte ich in Innsbruck und Würzburg. Nach dem Wintersemester 1967/68 legte ich an der hiesigen Universität die ärztliche Prüfung ab, die ich am 31.7.1967 bestand.

Augenblicklich bin ich als Medizinalassistent auf der Männeraufnahmestation der Medizinischen Universitäts-Klinik (Prof. Dr. med. E. WOLLHEIM) tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benützt habe.

Ferner versichere ich ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Richard Barabasch

Tel. 591374

VERVIELFÄLTIGUNG

E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10
Tel. 591374